الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كليّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

تأثير تعويض الفيتامين د على الاستجابة للعلاج الكيميائي المناعي عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة

Effect of vitamin D replacement on response to immunochemotherapy in patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الدم

بإشراف المدرّسة الدكتورة
عبير قدّار

برئاسة الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

إعداد طالبة الدراسات العليا
منال مروان شيخي

قرار لجنة الحكم

تصريح

"لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أو أُنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي"

كلمة شكر

لمن علمتني التفاني والإخلاص والرقي في العمل، القدوة التي تدفعنا دائماً للأفضل الدكتورة عبير قدار

التي تفضلت مشكورة بالإشراف على هذا البحث، فقدمت لي من خبرتها وحكمتها الكثير فضلاً عن

مساعدتها ودعمها الدائم خلال سنوات الاختصاص، لك مني عميق الشكر والامتنان.

خالص شكري وامتناني لكل من بذل جهداً وساعدني لتقديم هذا العمل المتواضع.

جزيل الشكر لأساتذتي في قسم أمراض الدم لما قدموه من خبرة ودعم في مسيرتي التعليمية هذه

إلى من يحترق لتكمل الدرب، السند من يدفعني للنجاح ويؤمن أني أستيطع . . أبي مروان

إلى الأمان في الحياة، من تزرع الأمل بابتسامتها وتملأدربي وروداً بدعائها . . . أمي سلمى

إلى هدوء الروح ،طمأنينة القلب، السند رغم بعد المسافات. . أمجد

إلى شركاء غربتي، أصدقائي ومن يتحمل تقلباتي . . إخوتي نبال وجوان وأحمد

إلى القلب الحنون وعصافير بيتنا . . نهال والمشاكسات لارا ولارين

قائمة المحتويات Table of Contents

قائمة المحتويات Table of Contents 5

قائمة الجداول List of Table: 8

قائمة المخططات List of Illustration: 10

قائمة الأشكال List of figure: 11

قائمة الاختصارات List Of Abbreviation:..... 12

الملخص: 14

الفصل الأول: الإطار العام..... 15

1. المقدمة(Introduction): 16

2. فرضية البحث: 17

3. هدف البحث objective:..... 17

4. الكلمات المفتاحية key words: 17

الفصل الثاني: أدبيات البحث 18

1. لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة: 19

1.1. التعريف Definition:.....19

2.1. الوبائيات والإنتشار Epidemiology:.....19

3.1. الآلية الامراضية Pathogenesis:.....20

4.1. المظهر السريري Clinical presentation:.....21

5.1. التشخيص Diagnosis: 22

6.1. تصنيف مرحلة الإصابة Staging: 22

7.1. تصنيف الخطورة و الانذار:.....23

8.1.المعالجة: 28

2.العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة لـ CD20 (ريتوكسيماب Retuximab): 30

1.2.التعريف: 30

2.2. آلية العمل: 30

3.2. الحرائك الدوائية، التوزع، الاستقلاب والإطراح:.....33

4.2. الآثار الجانبية Side effect:.....33

3. الفيتامين د Vitamin D:..... 34

1.3. تعريف عوز الفيتامين د:.....35

2.3. الوارد الأمثل لتجنب العوز:.....35
3.3. فيتامين د والأورام: 36
الدراسة العملية 37
1. المواد والطرائق Material and Methods:.....38
1.1. نمط الدراسة Study Design:.....38
2.1. مكان الدراسة:.....38
3.1. زمان الدراسة:.....38
4.1. عينة الدراسة: 38
5.1. معايير الاشتمال Inclusion Criteria: 38
6.1. معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:.....38
7.1. مراحل العمل:.....38
8.1. متغيرات الدراسة:.....39
9.1. المقاييسات المخبرية:.....40
10.1. الدراسة الإحصائية:.....40
11.1. التكاليف ومصدر التمويل: 41
12.1. الموافقة المستنيرة:.....41
2.النتائج Results: 42
1.2. توصيف العينة:.....42
1. توزع العينة وفقاً لعمر المريض:.....42
2. توزع العينة حسب الجنس: 43
3. توزع العينة حسب مشعر كتلة الجسم BMI: 44
4. توزع العينة حسب LDH: 45
5. توزع العينة حسب HB: 46
6. توزع العينة حسب عيار ألبومين المصل Alb:.....47
7. توزع العينة حسب وجود أو غياب الأعراض العامة B symptoms:.....48
8. توزع العينة حسب مرحلة المرض Stage:.....49
9. توزع العينة حسب ECOG: 50
10. توزع العينة حسب NCCN-IPI: 51
11. توزع العينة حسب مستوى 25(OH)D في المصل قبل العلاج: 52
12. توزع العينة حسب مستوى 25(OH)D في المصل بعد العلاج:.....54
13. توزع العينة حسب التقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج: 55
14. توزع العينة حسب التقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج: 57
2.2. دراسة ارتباط مستوى فيتامين د مع المتغيرات:.....59

1. مع الجنس:.....59
2. مع العمر:.....60
3. مع مشعر كتلة الجسم BMI:.....61
4. مع LDH:.....62
5. مع Hb: 63
6. مع الألبومين ALB: 64
7. مع وجود أعراض العامة B symptoms: 65
8. مع مرحلة المرض Stage: 66
9. مع الحالة الأدائية ECOG:.....67
10. مع مشعر الإنذار الدولي NCCN-IPI:.....68
3.2. دراسة ارتباط EFS بعد 6 أشهر من العلاج مع مرحلة المرض Stage:.....69
4.2. دراسة تأثير تصحيح المستوى المصلي للفيتامين د على EFS وOS:.....70
1. المقارنة بين المجموعتين 2 و3 بالنسبة إلى EFS بعد ثلاثة أشهر من نهاية العلاج: 71
2. المقارنة بين المجموعتين 2 و3 بالنسبة إلى OS بعد ثلاثة أشهرمن نهاية العلاج: 72
3. المقارنة بين المجموعتين 2 و3 بالنسبة إلى EFS بعد 6 أشهر من نهاية العلاج:.....73
4. المقارنة بين المجموعتين 2 و3 بالنسبة إلى OS بعد ستة أشهر من نهاية العلاج:.....75
5. المقارنة بين المجموعتين 1 و2 بالنسبة إلى EFS بعد ثلاثة أشهر: 76
6. المقارنة بين المجموعتين 1 و2 بالنسبة إلى OS بعد ثلاثة أشهر:.....77
7. المقارنة بين المجموعتين 1 و2 بالنسبة إلى EFS بعد ستة أشهر من نهاية العلاج:.....78
8. المقارنة بين المجموعتين 1 و2 بالنسبة إلى OS بعد ستة أشهر:.....80
9. مقارنة مرضى المجموعتين 1و2 مع المجموعة 3 من حيث EFS بعد العلاج بـ 6 أشهر:.....81
10. مقارنة مرضى المجموعتين 1و2 مع المجموعة 3 من حيث OS بعد العلاج بـ 6 أشهر:.....82
3. المناقشة: 83
4. الاستنتاج:..... 88
5. عيوب الدراسة: 88
6. التوصيات: 89
7. الاقتراحات: 89
المراجع (REFERENCES): 90
ملحق 1: 102
ملحق 2: 103
Abstract 104

قائمة الجداول List of Table:

الجدول رقم 1 : تصنيف لوغانو لمراحل اللمفوما.....23

الجدول رقم 2 : مشعر الإنذار الدولي IPI.....24

الجدول رقم 3: NCCN–IPI 25

الجدول رقم 4: الحالة الأدائية حسب ECOG[39].....26

الجدول رقم 5: توزع عينة البحث وفقاً لعمر المريض 42

الجدول رقم 6: توزع عينة البحث حسب الجنس.....43

الجدول رقم 7: توزع عينة البحث حسب مشعر كتلة الجسم BMI.....44

الجدول رقم 8: توزع عينة البحث حسب قيمة LDH.....45

الجدول رقم 9: توزع عينة البحث حسب الخضاب.....46

الجدول رقم 10: توزع العينة حسب عيار ألبومين المصل 47

الجدول رقم 11: توزع العينة حسب وجود أو غياب الأعراض العامة 48

الجدول رقم 12: توزع عينة البحث حسب مرحلة المرض 49

الجدول رقم 13: توزع عينة البحث حسب الحالة الأدائية ECOG.....50

الجدول رقم 14: توزع عينة البحث بحسب مشعر الإنذار الدولي 51

الجدول رقم 15: توزع عينة البحث حسب العيار المصلي للفيتامين د قبل العلاج.....52

الجدول رقم 16 : النسبة المئوية لتوزع عينة البحث حسب تعريف وجود عوز الفيتامين د وفق عياره المصلي قبل العلاج 53

الجدول رقم 17: توزع عينة البحث حسب عيار الفيتامين د في المصل بعد العلاج.....54

الجدول رقم 18: النسبة المئوية لتقييم استجابة المرضى بعد 3 أشهر من نهاية العلاج.....55

الجدول رقم 19: نسبة البقيا الحرة من المرض والبقيا الكلية في العينة بعد 3 أشهر من العلاج.....56

الجدول رقم 20 النسبة المئوية لتقييم استجابة المرضى بعد 6 أشهر من نهاية العلاج.....57

الجدول رقم 21: نسبة فترة البقيا الحرة من المرض في العينة بعد 6 أشهر من نهاية العلاج 58

الجدول رقم 22: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب الجنس.....59

الجدول رقم 23: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب العمر 60

الجدول رقم24 : الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب مشعر كتلة الجسم 61

الجدول رقم 25: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار LDH المصل.....62

الجدول رقم 26: : الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار الخضاب 63

الجدول رقم 27: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار ألبومين المصل 64

الجدول رقم 28: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب وجود أعراض عامة أو غيابها.....65

الجدول رقم 29: الفرق بين عيار الفيتامين د حسب المرحلة السريرية للمرض.....66

الجدول رقم 30: الفرق بين متوسط الفيتامين د حسب الحالة الأدائية ECOG 67

الجدول رقم 31: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب مجموعات الخطورة وفق مشعر الإنذار الدولي NCCN IPI 68
الجدول رقم32 : الفرق بين نسبة EFS بعد 6أشهر من العلاج حسب مرحلة المرض عند الوضع التشخيص.....69
الجدول رقم 33: توزع عينة البحث وفقاً لمستوى الفيتامين د قبل وبعد التعويض.....70
الجدول رقم 34: فرق EFS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج.....71
الجدول رقم35 : فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج.....72
الجدول رقم 36: فرق EFS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج.....74
الجدول رقم 37: : فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد6 أشهر من نهاية العلاج.....75
الجدول رقم 38: فرق نسبة EFS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج 76
الجدول رقم39 : فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3أشهر من نهاية العلاج.....78
الجدول رقم 40: فرق نسبة EFS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج 79
الجدول رقم 41: فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج 80
الجدول رقم 42: الفرق بين نسبة EFS حسب عيار الفيتامين د بعد التعويض 81
الجدول رقم 43 : الفرق بين نسبة OS بعد العلاج بـ 6 أشهر مع عيار الفيتامين د بعد التعويض.....82
الجدول رقم44 : مقارنة بين دراستنا ودراسة Hohaus ودراسة Bittenbring من حيث توزع العينة حسب العمر ومستوى الفيتامين د 84
الجدول رقم 45: مقارنة علاقة الفيتامين د مع المتغيرات بين دراستنا ودراسة Hohaus 85
الجدول رقم 46: مقارنة بين نتائج دراستنا مع دراسة Hohaus ودراسة Bittenbring من حيث EFS و OS.....88

قائمة المخططات List of Illustration:

المخطط رقم1: توزع عينة البحث وفقاً لعمر المريض 42

المخطط رقم 2: النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً للجنس 43

المخطط رقم 3: توزع عينة البحث حسب الـ BMI.....44

المخطط رقم 4: توزع عينة البحث بحسب قيمة LDH.....45

المخطط رقم 5: توزع عينة البحث حسب الخضاب 46

المخطط رقم 6: توزع العينة حسب عيار ألبومين المصل 47

المخطط رقم 7 : توزع عينة البحث بحسب وجود أو غياب الأعراض العامة.....48

المخطط رقم 8 : توزع عينة البحث حسب مرحلة المرض.....49

المخطط رقم 9: توزع عينة البحث حسب الحالة الأدائية ECOG 50

المخطط رقم10 : النسبة المئوية لتوزع عينة البحث بحسب مشعر الإنذار الدولي.....51

المخطط رقم11 : توزع عينة البحث حسب العيار المصلي للفيتامين د قبل العلاج.....52

المخطط رقم12 :النسبة المئوية لتوزع عينة البحث حسب تعريف وجود عوز الفيتامين د وفق عياره المصلي قبل العلاج53

المخطط رقم 13: توزع عينة البحث حسب عيار الفيتامين د في المصل بعد العلاج 54

المخطط رقم 14: النسبة المئوية لتقييم استجابة المرضى بعد 3 أشهر من نهاية العلاج.....55

المخطط رقم 15: النسبة المئوية للبقيا الكلية وفترة البقيا الحرة من المرض بعد 3 أشهر من العلاج 56

المخطط رقم 16: النسبة المئوية لتقييم استجابة المرضى بعد 6 أشهر من نهاية العلاج.....57

المخطط رقم 17: النسبة المئوية للبقيا الكلية وفترة البقيا الحرة من المرض بعد 6 أشهر من نهاية العلاج 58

المخطط رقم 18: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب الجنس.....59

المخطط رقم 19: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب العمر 60

المخطط رقم 20: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب مشعر كتلة الجسم.....61

المخطط رقم 21: الفرق بين متوسط عيار لفيتامين د حسب عيار LDH المصل 62

المخطط رقم 22: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار الخضاب 63

المخطط رقم 23: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار ألبومين المصل.....64

المخطط رقم 24: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب وجود أعراض عامة أو غيابها 65

المخطط رقم 25: الفرق بين عيار الفيتامين د حسب المرحلة السريرية للمرض 66

المخطط رقم 26: الفرق بين متوسط الفيتامين د حسب الحالة الأدائية ECOG 67

المخطط رقم27:الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب مجموعات الخطورة وفق مشعر الإنذار الدولي NCCN IPI 68

المخطط رقم 28 :الفرق بين نسبة EFS بعد 6أشهر من العلاج حسب Stage عند الوضع التشخيص 69

المخطط رقم 29: توزع عينة البحث وفقاً لمستوى الفيتامين د قبل وبعد التعويض 70

المخطط رقم 30: فرق EFS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من العلاج.....72
المخطط رقم 31: : فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من العلاج. 73
المخطط رقم 32: فرق EFS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج. 74
المخطط رقم 33: فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد6 أشهر من نهاية العلاج.....76
المخطط رقم 34: فرق نسبة EFS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج 77
المخطط رقم 35: فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج 78
المخطط رقم 36: فرق نسبة EFS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج 79
المخطط رقم 37: فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج 80
المخطط رقم 38: الفرق بين نسبة EFS بعد العلاج بـ6 أشهر حسب عيار الفيتامين د بعد التعويض 81
المخطط رقم 39: الفرق بين نسبة OS بعد العلاج بـ 6 أشهر مع عيار الفيتامين د بعد التعويض.....82

قائمة الأشكال List of figure:

الشكل رقم 1: طريقة تالي وخوارزمية هانس في تحديد أصل الخلايا المشتقة منها DLBCL..... 27
الشكل رقم 2: آلية عمل الريتوكسيماب 31

قائمة الاختصارات List Of Abbreviation:

ADCC	Antibody Dependent Cellular Cytoxicity
AGS	American Geriatric Society
AMP kinas	Adenosine Mononphosphate kinase
BMI	Body Mass Index
BCL6	B Cell lymphoma 6
CI	Confidence level
CMC	Complement Mediated Cytotoxity
CNS	Cental Nervous System
DLBCL	Diffuse large B cell lymphoma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	Ejection Fraction
EFS	Event Free Survival
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FDA	Food and Drug Administratio
FL	Follicular Lymphoma
GCB	Germinal Center B cell
Hb	Hemoglobin
HR	Hazard Ratio
IOF	International Osteoporosis Foundation
IOM	Institute of Medicine

IPI	International Prognostic Factor Index score
JC Virus	John Cunningham virus
MCH II	Major Histocompatibility Complex class II molecules
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NK	Natural killer
NOF	National Osteoporosis Foundation
OS	Overall Survival
PET	Positron Emission Tomography
PET–CT	Positron Emission Tomography – Computed Tomography
NHL	Non Hodgkin Lymphoma
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
P53	Tumer supressor
VDR	Vitamin D Receptors
WHO	World Health Organization

الملخص:

خلفية البحث وأهميته: تشكل لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة DLBCL النمط النسيجي الأشيع من لمفوما لا هودجكن، وتعتبر شافية في نصف الحالات تقريباً مع العلاج الحالي. تحسنت نتائج العلاج بعد إضافة العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد CD20 ريتوكسيماب لبروتوكولات العلاج الكيميائي التقليدية. تمّ تسجيل عوز الفيتامين د كمشعر إنذاري سلبي عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة كبار السن. وتقترح بيانات من الدراسات التي تمّ إجراؤها في الزجاج أنّ معيضات الفيتامين د تحسّن من السمية الخلوية للريتوكسيماب وبالتالي تحسن نتائج العلاج.

هدف البحث: إيجاد دليل على أنّ الوصول لمستويات طبيعية لفيتامين د بعد تعويضه يترافق مع تحسّن فترة البقيا الحرة من المرض EFS عند مرضى DLBCL عند تلقيهم الريتوكسيماب ضمن بروتوكول العلاج الكيماوي المناعي R-CHOP.

نمط الدراسة وموادها: دراسة حشدية ـ مستقبلية، أجريت على المرضى المشخص لهم لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة وتمّ وضعهم على علاج كيميائي مناعي وفق بروتوكول (R-CHOP) ومتابعتهم ضمن شعبة أمراض الدم في مشافي (المواساة والأسد الجامعي)، خلال الفترة الممتدة من 2019/1 وحتى 2019/12. تضمنت الدراسة 75 مريضاً مشخصٌ لهم DLBCL، كان مستوى الفيتامين د عوزياً (< 20 نغ/مل) عند 43 مريضاً (57.3%)، غير كافٍ (20-29 نغ/مل) عند 14 مريضاً (18.7%)، وطبيعياً (≤ 30 نغ/مل) عند 18 مريضاً (24%). ترافقت المستويات المنخفضة للفيتامين د مع مستويات مرتفعة لـ LDH. وتلقى 57 مريضاً معيضات الفيتامين د (كولي كالسيفرول) بجرعة يومية 25000 وحدة دولية لمدة أسبوعين (طور تحميل) ثم جرعة صيانة أسبوعياً 25000 وحدة دولية حتى نهاية العلاج، أدى ذلك إلى تصحيح المستوى المصلي للفيتامين د عند (77.1%) من المرضى. تمّ تحليل تأثير مستوى الفيتامين د على فترة البقيا الخالية من المرض EFS والبقيا الكلية OS في المرضى المعالجين وفق البرتوكول العلاجي R-CHOP.

النتائج: تبين أنّ مستويات الفيتامين د الأقل من 20 نغ/مل عند التشخيص والمرحلة المتقدمة من المرض ترافقت بشكل مستقل مع EFS أقل. بالإضافة إلى أنّ المرضى الذين تمّ تصحيح مستويات الفيتامين د عندهم تالياً للعلاج بالمعيضات أظهروا EFS أفضل منه عند المرضى الذين بقيت مستويات الفيتامين د أقل من الطبيعي(< 30 نغ/ مل).

الاستنتاج: أدى الوصول للمستوى الطبيعي لـ 25OH D بعد المعالجة بمعيضات الفيتامين د عند مرضى DLBCL مع عوز أو عدم كفاية فيتامين د (< 30 نغ/ مل) والذين تلقوا البروتوكول العلاجي R-CHOP، إلى تحسّن النتائج عند تلقي العلاج المعتمد على الريتوكسيماب.

الفصل الأول: الإطار العام

1. المقدمة(Introduction):

تشكل لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة DLBCL (Diffuse large B cell lymphoma) النمط النسيجي الأشيع من لمفوما لا هودجكن NHL (Non Hodgkin Lymphoma)، حيث تشكل ما يقارب 25% من NHL[1,2].

تتألف لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة DLBCL من مجموعة متغايرة من الأنماط التي تختلف عن بعضها مورفولوجياً وجينياً وبالسير السريري. حيث تم تمييز مجموعة من الكيانات المرضية السريرية في تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2017 WHO (World Health Organization)، الذي يضع فروقاً بين الأنماط المختلفة كافية لتشخيصها.

وتعتبر DLBCL شافية في نصف الحالات تقريباً، وبشكل خاص عند المرضى الذين يحققون هوادة تامة على الخط العلاجي الأول. العوامل خارج الورمية المؤثرة على العلاج تتضمن العمر والحالة الاقتصادية، الإمراضيات المرافقة، والأعراض العامة[3,4].

لوحظ تحسّن نتائج علاج لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة بشكل واضح بعد ظهور العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد CD20 (ريتوكسيماب) وإضافته لأنظمة العلاج الكيميائي التقليدية[5,6].

وتمّ مؤخراً تسجيل علاقة بين مستويات الفيتامين د ونسبة الوفيات عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة[7]. حيث حددت البيانات من دراسة ألمانية (RECOVER-60) عوز الفيتامين د كعامل إنذاري سلبي في لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة عند المسنين المعالجين بـ(R-CHOP)[8]، وبشكل مشابه تمّ تعريف المستويات المنخفضة من الفيتامين د كعامل إنذاري سلبي للبقيا في دراسة حشدية مستقبلية عند مرضى اللمفوما الجرابية Follicular Lymphoma (FL)[9].

توجد مستقبلات الفيتامين د VDR (Vitamin D Receptors) على سطح أنماط متنوعة من الخلايا خارج الجهاز الهيكلي، بما فيها خلايا الجهاز المناعي، حيث تبيّن أنّ الفيتامين د يلعب دوراً في الاستجابة المناعية الخلقية والمكتسبة[10,11].

وتعتمد آلية عمل الريتوكسيماب في إنضاب الخلايا البائية بالمجمل على السمية الخلوية المتواسطة بالأضداد[12]. وتبيّن أنّ معيضات الفيتامين د تحسّن من السميّة الخلويّة المتواسطة بالريتوكسيماب في الزجاج (in vitro)[13]. لكن، من غير المعروف في الوقت الحاضر فيما إذا كانت هذه الآلية فعالة أيضاً أثناء معالجة مرضى اللمفومات.

2. فرضية البحث:

بما أنّ المستويات المنخفضة للفيتامين د هي عامل إنذار سلبي للبقيا في مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة، وبما أنّ معيضات الفيتامين د تحسّن من السميّة الخلويّة المتواسطة بالريتوكسيماب، فقد تمّ إجراء هذا البحث لإيجاد دليل على أنّ الوصول لمستويات مصلية سوية من الفيتامين د يحسن الاستجابة للعلاج الكيميائي المناعي في (DLBCL) وفترة البقيا الحرة من المرض.

3. هدف البحث objective:

تهدف الدراسة إلى إيجاد دليل أنّ الوصول لمستويات طبيعية لفيتامين د بعد تعويضه يترافق مع تحسّن فترة البقيا الحرة من المرض EFS (Event free survival) عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة عند تلقيهم ريتوكسيماب ضمن بروتوكول العلاج الكيماوي المناعي (R-CHOP).

4. الكلمات المفتاحية key words:

DLBCL, VIT D

الفصل الثاني: أدبيات البحث

يتضمن هذا الفصل دراسة نظرية عن لمفوما الخلية البائية المنتشرة، والآلية المرضية، والخطة العلاجية وآلية تأثير العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد CD20 (ريتوكسيماب)، بالإضافة للمحة عن عوز الفيتامين د وعلاقته بالأورام.

1. لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة:

1.1. التعريف Definition:

لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL) هي مجموعة متغايرة من خباثات الخلية البائية المتحولة، الكبيرة العدوانية والتي تسبب امحاءً منتشراً في بنية العقدة اللمفاوية الطبيعية.

تتقنع DLBCL تحت العديد من الأسماء الخاطئة في نظام تصنيف اللمفوما المبكر، متضمنة ساركوما الخلية الشبكية (Reticulum cell sarcoma)، اللمفوما النسيجية المنتشرة (Diffuse histiocytic lymphoma) كما تمّ توصيفها مؤخراً في تلخيص تاريخ اللمفومات[14].

يتم تفريق الكيانات المرضية عن بعضها اعتماداً على المظاهر الشكلية والبيولوجية والسلوك السريري وذلك بحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية 2008 الموضوع من قبل لجنة خبراء دولية[15].

قد يكون المرض بدئياً (de novo) أو متحولاً عن لمفوما منخفضة درجة الخباثة، مثل اللمفوما صغيرة الخلايا Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) واللمفوما الجرابية (FL).

2.1. الوبائيات والإنتشار Epidemiology:

تشكل لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL) النمط النسيجي الأشيع من لمفوما لا هودجكن NHL (Non Hodgkin Lymphoma)، حيث تشكل ما يقارب 25% من NHL[17,16,1] بنسبة حدوث 7 حالات/100000 كل سنة عند البالغين[18,1].

يتأثر معدل الوقوع بالعرق، ويكون أعلى عند الأمريكيين البيض منه عند الأمريكيين السود والآسيويين والهنود وسكان ألاسكا الاصليين[19,18,1].

ويتأثر كذلك بالجنس مع سيطرة خفيفة لإصابة الذكور بمعدل 55% من الإصابات[1]. تزداد نسبة الحدوث مع العمر مع متوسط عمر الإصابة 64 سنة.

وقد تمّ ملاحظة زيادة خطر الإصابة العائلية بـ DLBCL وباقي تحت أنماط NHL[2120]، وذلك بمعدل 3.5 ضعف للأقارب من الدرجة الأولى[20].

3.1. الآلية الامراضية Pathogenesis:

الآلية المرضية الجزيئية لـ DLBCL معقدة، وتتضمن عدة مراحل تنتهي بانتساخ النسيلة الخبيثة من الخلايا البائية للمركز المنتش (germinal center B cell) والخلايا البائية التالية للمركز المنتش (post– germinal center B cell)، بعض هذه المراحل تمَّ فهمها إلى حد ما وبقي بعضها الأخر مجهولاً لحد الآن.

إنّ الـ DLBCL مجموعة متغايرة من الاورام المشتقة من الخلية البائية من المركز المنتش أو من الخلية البائية التالية للمركز المنتش، وكلاهما خلية بائية مفعلة. يدعم سلالة هذه الخلايا الطفرات الجسدية المُعَرِّفة في المواقع المختلفة لمورثة الغلوبيولين المناعي (IgVH)، التي تعمل كواسم لعبور المركز المنتش[22].

تبدي الغالبية العظمى من DLBCL إزفاءات أو طفرات تؤدي إلى زيادة التعبير عن مورثة BCL6 (B Cell lymphoma 6)، وبدوره فرط التعبيرية عن BCL6 يؤدي إلى تنظيم الجينات الهدف متضمنة TP53 (Tumer supressor) الذي يمنع الخلايا من الموت المبرمج استجابة لأذية الـ DNA[24,23].

الآليات الأخرى ذات الأهمية والتي تشاهد ضمن مجموعة أصغر من DLBCL تتضمن الطفرات الجسدية المضخمة (Somatic hyper mutations)، تفعيل BCL2، فرط التعبيرية عن MYC ونقص مناعة المضيف.

بالإضافة إلى الإصابة البدئية يمكن أن تتطور DLBCL من الأنواع الأخرى للمفوما البائية مثل الابيضاض اللمفاوي المزمن البائي(متلازمة ريشتر Richter)، اللمفوما الجرابية وغيرها.

4.1. المظهر السريري Clinical presentation:

يأتي مرضى الـ DLBCL بشكل نموذجي بشكاية كتلة عرضية يزداد حجمها بشكل سريع، وغالباً ما تكون ضخامة بالعقد اللمفاوية في العنق أو البطن أو المنصف كما في حالة لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنصفية البدئية (Primary mediastinal large B cell lymphoma)، ولكن قد تتظاهر بأفة كتلية في أي مكان من الجسم، والإصابة خارج العقدية شائعة في الدرجة I و II من المرض[25].

يلاحظ عند وضع التشخيص وجود الأعراض الجهازية "B" (مثل: الترفع الحروري ونقص الوزن والتعرق الليلي الغزير) عند 30% من مرضى DLBCL، وارتفاع LDH المصل في أكثر من نصف المرضى[25,24].

حوالي 60% من المرضى يتم تشخيصهم بمرحلة متقدمة (غالباً درجة III أو IV)، بينما يكون عند 40% إصابة موضعة وتعرّف على أنّها إصابة مُحتواة ضمن حقل شعاعي واحد[27,26]. ويكون نقي العظم مصاباً من البداية في حوالي 30% من المرضى، ولكن قد تكون من نمط نسيجي مخالف مثل FL[28]، في أكثر من نصف هذه الحالات.

يبدأ المرض بالنسيج خارج العقد اللمفاوية في 40% من الحالات[29]، وأشيع المواضع للإصابة البدئية خارج العقدية هو المعدة والسبيل المعدي المعوي، لكن المرض يمكن أن ينشأ في أي نسيج بما فيه الخصيتين والعظم والغدة الدرقية والغدد اللعابية واللوزتين والجلد والكبد والثدي والكظر والكليتين وتجويف الأنف والغدد الدمعية والجيوب جانب الأنفية والرحم وعنق الرحم والمهبل والجهاز العصبي المركزي[31,30].

وبالمقابل فإنّ اللمفوما العقدية يمكن أن ترتشح بشكل ثانوي في كل من الكبد ونقي العظم والكلية والرئة والجهاز العصبي المركزي.

وقد تكون DLBCL غازية موضعياً بشدة فتضغط الأوعية (مثل متلازمة الاجوف العلوي) أو الطرق الهوائية (انضغاط الرغامى أو القصبات)، أو ترتشح بالأعصاب المحيطة، أو تخرب العظم (كمتلازمة ذيل الفرس) فتحتاج إلى تداخل سريع.

5.1. التشخيص Diagnosis:

يتم وضع التشخيص بناء على خزعة استئصالية للنسيج المصاب، غالباً عقدة لمفية[32].

يعتمد التشريح المرضي بوضع التشخيص على المظهر (خلايا لمفاوية بائية متحولة وكبيرة ذات نويّة مسيطرة وسيتوبلاسما أسسية التفاعل، بنمط نمو منتشر، ومعدل تكاثر عالٍ)، والتلوينات المناعية (تبدي خلايا الورم في DLBCL إيجابية لمستضدات الخلايا البائية (CD19, CD 20, CD 22, CD 79a, PAX5)[34,33].

تبدي غالبية الـ DLBCL شذوذات جينية ولكن لا يوجد تبدل جيني وحيد نموذجي أو مشخص لها.

6.1. تصنيف مرحلة الإصابة Staging:

يتم تحديد مرحلة المرض وفق تصنيف Lugano وهو الشكل المعدل لـ Ann Arbor staging system الذي تمّ وضعه من قبل الهيئة العالمية للمفومات الخبيثة ومركز الأورام لشمال أمريكا وأوربا واليابان واستراليا في اجتماعها المنعقد في لوغانو، إيطاليا عام 2014 [35]، وتمّ إقراره في توصيات NCCN (National Comprehensive Cancer Network) لعام 2015[36].

تصنيف لوغانو (الجدول رقم 1):

المرحلة الأولى: تشير إلى إصابة منطقة عقدية واحدة (Stage I) أو إصابة وحيدة خارج عقدية (Stage IE) بدون إصابة عقدية مرافقة.

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

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

المرحلة الرابعة: تشير إلى وجود إصابة منتشرة في عضو أو أكثر خارج عقدي (مثال: الكبد ونقي العظم والرئة) مع أو بدون إصابة عقدية مرافقة.

تصنيف لوغانو

المرحلة	الاصابة العقدية	الاصابة خارج العقدية(E)
محدودة		
I	عقدة وحيدة أو مجموعة من العقد المتجاورة	آفة خارج عقدية وحيدة بدون إصابة عقدية
II	اثنتان أو أكثر من المجموعات العقدية على جانب واحد للحجاب الحاجز	المرحلة I أو II من الإصابة العقدية مع إصابة خارج عقدية محدودة
Bulky II*	II كما في السابق مع وجود إصابة ضخمة	غير محددة
متقدمة		
III	العقد على جانبي الحجاب الحاجز، أو عقد أعلى الحجاب الحاجز مع إصابة طحال	غير محددة
IV	إصابات إضافية في أنسجة خارج لمفية غير متجاورة	غير محددة

*تتحدد معالجة المرحلة bulky II كمرحلة محدودة أو متقدمة بحسب النمط النسيجي وعوامل إنذارية أخرى

الجدول رقم 1 : تصنيف لوغانو لمراحل اللمفوما

7.1. تصنيف الخطورة و الانذار:

- تعتبر DLBCL شافية في نصف الحالات تقريباً، وبشكل خاص عند المرضى الذين يحققون هوادة تامة على الخط العلاجي الأول. تتضمن العوامل خارج الورمية المؤثرة على العلاج، العمر والحالة الاقتصادية والإمراضيات المرافقة والأعراض العامة[4,3].

يرتبط الإنذار في DLBCL بشكل وثيق بعدد النقاط المسجلة في مشعر الإنذار الدولي IPI (International Prognostic Factor Index score) الجدول رقم (2)، والذي تمّ وضعه عام 1993 لتقييم الإنذار عند مرضى لمفوما لاهودجكن العدوانية الذين سيخضعون للعلاج الكيماوي المتضمن دوكسوروبسين[37,1]. ومازال يعتبر الأداة الإنذارية الأكثر استخداماً عند مرضى لمفوما لاهودجكن، معتمداً على تقييم المظاهر عند المريض قبل تلقي العلاج وهو أكثر دقة من التصنيف المرحلي في تحديد مدة البقيا.

يتضمن مشعر الإنذار الدولي العوامل التالية والتي تترافق مع البقيا الكلية (OS) وفترة البقيا الحرة من المرض (EFS) أقصر:

1. العمر > 60 سنة.
2. LDH أعلى من الطبيعي.
3. الحالة الأدائية ≤ 2 (حسب تصنيف المجموعة التعاونية الشرقية للأورام ECOG Eastern Cooperative Oncology Group كماهو موضح بالجدول رقم 4).
4. المرحلة III أو IV حسب تصنيف آن أربور Ann Arbor.

IPI الأصلي

العمر > 60 سنة.
مستوى نازعة هيدوجين اللاكتات المصلي (LDH) أعلى من الطبيعي.
الحالة الأدائية بحسب تصنيف EGOC ≤ 2.
المرحلة III أو IV حسب تصنيف آن أربور.
عدد مواضع الاصابات خارج العقدية > 1.

الجدول رقم 2 : مشعر الإنذار الدولي IPI

تعطى لكل منها نقطة ويأخذ المريض نقاط (من 0 إلى 5) يحدد على أساسها الإنذار، ويتمّ تصنيف المرضى إلى أربع مجموعات:

1. خطورة منخفضة الشدة 0-1 نقطة: OS 91%; EFS 81%.
2. خطورة متوسطة لمنخفضة الشدة نقطتان: OS 81%; EFS 69%.
3. خطورة متوسطة لعالية الشدة 3 نقاط: OS 65%; EFS 53%.
4. خطورة عالية 4 أو 5 نقاط: OS 59%; EFS 50%.

تظهر بعض العوامل الإنذارية الأخرى كمتممة لـ IPI أو حتى تتفوق عليه عند مرضى DLBCL خاصة بعد إضافة العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة.

يستخدم حديثاً لتحديد الإنذار عند مرضى DLBCL الذين سيخضعون للعلاج الكيميائي المناعي (R-CHOP) مشعر الإنذار الدولي المعتمد من قبل الشبكة الوطنية الشاملة للأورام NCCN-IPI (The National Comprehensive Cancer Network - IPI)[38]

NCCN- IPI score

العمر (بالسنوات)	
> 40 إلى ≤ 60	**1**
> 60 إلى ≤ 75	**2**
> 75	**3**
LDH (أعلى من الحد الطبيعي)	
> 1 إلى ≤ 3	**1**
> 3	**2**
المرحلة III أو IV حسب تصنيف آن أربور	**1**
إصابة خارج عقدية*	**1**
الحالة الأدائية ≤ 2	**1**

*إصابة نقي العظم أو الجهاز العصبي المركزي أو الكبد أو الجهاز الهضمي أو الرئة.

الجدول رقم 3: NCCN-IPI

يتم تصنيف المرضى اعتماداً عليه إلى أربع مجموعات:

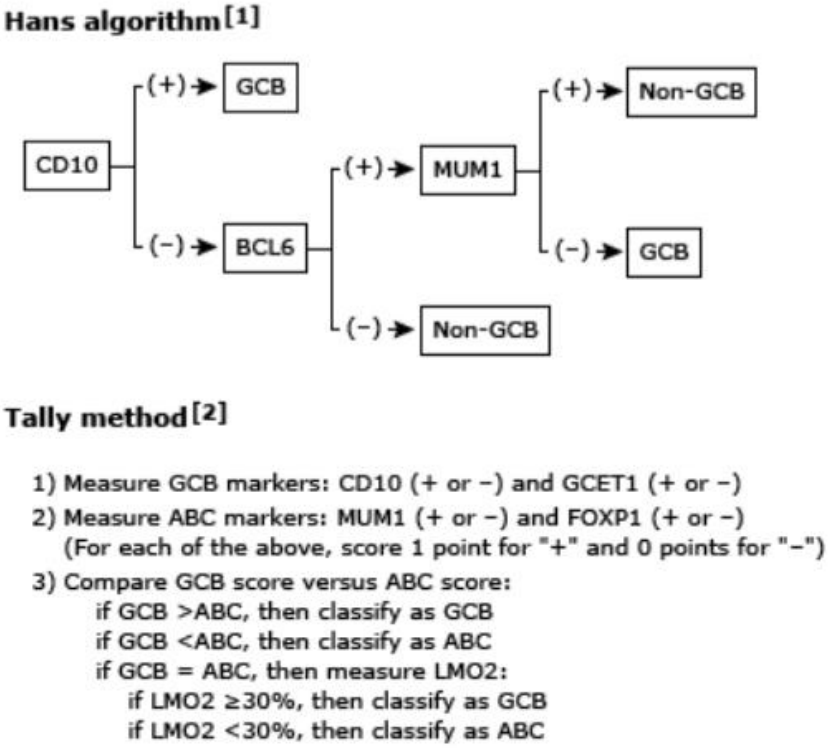
1. خطورة منخفضة الشدة: 0-1 نقطة: OS 96%; EFS 94%.
2. خطورة متوسطة لمنخفضة الشدة: 2-3 نقطة: OS 77%; EFS 72%.
3. خطورة متوسطة لعالية الشدة: 4-5 نقطة: OS 56%; EFS 54%.
4. خطورة عالية ≤ 6 نقاط: OS 35%; EFS 35%.

WHO/ECOG performance status	الحالة الأدائية
0	نشيط تماماً، أي أنّه قادر على أداء كل الأعمال دون تحدد.
1	تحدد في النشاط البدني الشاق، لكنه قادر على أداء الأعمال الخفيفة كالأعمال المنزلية والمكتبية.
2	قادر على أداء كامل الأعمال الشخصية، والاعتناء بنفسه ولكنه غير قادر على أداء أي نشاط، وساعات اليقظة أكثر من 50%.
3	قادر على أداء مهام شخصية محدودة، مدة البقاء في السرير أو الكرسي أكثر من 50% من ساعات اليقظة.
4	عاجز تماماً غير قادر على الاعتناء بنفسه، حبيس الفراش أو الكرسي طوال الوقت.

الجدول رقم 4: الحالة الأدائية حسب ECOG[39]

- لمعرفة أصل الخلايا التي يشتق منها المرض كذلك دور مهم في تحديد الإنذار وتوقع الاستجابة للعلاج، يتم تحديدها بإجراء دراسة وراثية للخلايا، لا يمكن إجراؤها بشكل روتيني لصعوبة الإجراء وكلفته العالية، لكن لابد لنا من الإشارة إلى وجود تحت نمطين أساسين يشكلان معظم الحالات وهي: الخلايا البائية من المركز المنتش (GCB) وتتمتع بالإنذار الأفضل والاستجابة الأفضل للعلاج، ونمط الخلايا البائية المفعلة (ABC) الأسوأ انذاراً والأقل استجابة للعلاج.

يمكن استخدام التلوينات المناعية في تحديد أصل الخلايا وذلك بطريقة هانس (Hans)[40] أو تالي (Tally)[41]، كما هو موضح في الشكل رقم(1):



الشكل رقم 1: طريقة تالي[41] وخوارزمية هانس[40] في تحديد أصل الخلايا المشتقة منها DLBCL

- ولابد من إجراء التقييم الخلوي الجزيئي في كل الحالات نظراً لكونه يؤثر على الإنذار، يتضمن هذا التقييم كل الجينات الورمية MYC، BCL6، BCL2[42] باستخدام تقنية الـ FISH (Fluorescence in situ hybridization).

وتوصف اللمفوما عالية الدرجة بوجود طفرتين منهم بثنائية الضربة Dobule hit وبوجود الطفرات الثلاث مترافقة بثلاثية الضربة triple hit وهي عادة أسوأ انذاراً.

8.1.المعالجة:

DLBCL مرض قابل للشفاء باستخدام أنظمة المعالجات الكيميائية المشتركة والمتضمنة الانتراسكلينات، ولوحظ تحسن نتائج علاج لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة بشكل واضح بعد ظهور العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد CD20 (ريتوكسيماب) وإضافته لأنظمة العلاج الكيميائي التقليدية[6,5].

يتم اختيار البرتوكول العلاجي المناسب وفق النمط النسيجي ومرحلة للمرض والحالة الأدائية للمريض والمشعر الإنذاري الدولي(IPI).

يشمل التقييم قبل المعالجة:

التقييم السريري: لبيان وجود إمراضيات مرافقة قد تؤثر على العلاج وتحديد الحالة الأدائية للمريض متضمناً إجراء ما يلي:

- التقييم المخبري : تعداد دم كامل ووظائف الكبد والكلية والشوارد والألبومين وLDH والتهاب الكبد B وC بالإضافة لحمض البول.
- خزعة نقي العظم: مقترحة لأغلب المرضى. على الرغم من الحساسية والنوعية العالية للتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET (Positron Emission Tomography) في تحديد وجود إصابة نقي العظم، إلّا أنّه قد يفوّت الارتشاح المنتشر قليل الحجم[43]، بالإضافة إلى أنّ التشريح المرضي لخزعة نقي العظم هو الوحيد القادر على تحديد في ما إذا كانت إصابة النقي موافقة أو مخالفة لنمط اللمفوما، ولذلك أهمية إنذارية[28]. وبالمقابل لا داعي لإجراء خزعة العظم في حال إثبات الإصابة بتقنية الـPET[44].
- البزل القطني: موصى به عند جميع المرضى مع إصابة خصيتين أو الأم الجافية أو الجيوب. ومن المفضّل إجراؤه عند مرضى مع إصابة المبيضين أو الثدي أو إصابة نقي العظم غير المتوافقة أو مشعر الإنذار الدولي مرتفع أو وجود إصابة خارج عقدية غير نموذجية. وفي حال إجرائه يرسل السائل الدماغي الشوكي لتحري الخلايا الشاذة بالفحص الخلوي والتنميط الخلوي بتقنية التدفق الخلوي (Flowcytometry)، ذلك انّه قد يكشف التنميط الخلوي بعض الحالات غير المكتشفة بالفحص الخلوي والعكس بالعكس[46,45].
- ايكو القلب: يجرى لجميع المرضى لتحديد الجزء المقذوف من إنتاج القلب EF (Ejection Fraction). ذلك لأنّ المعالجة المتضمنة الانتراسيكلينات تترافق مع زيادة خطر تتطور قصور

قلبي وزيادة ملوحظة في الإمراضيات والوفيات[47]. ولكن قد يستغنى عنه عند بعض المرضى الشباب بدون أعراض قلبية.

- إجراء التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني مع التصوير المقطعي المحوسب (PET-CT) Positron Emission Tomography – Computed Tomography لكامل الجسم قبل العلاج هو الاستقصاء الشعاعي المفضل[48,35]، تعتبر DLBCL من الأورام القابطة لـ FDG (فلور ديوكسي غلوكوز) لذلك تظهر المناطق المصابة فعّالة عند إجراء المسح باستخدام تقنية PET.
- يجب مناقشة احتمالية الإنجاب عند النساء والرجال في سن النشاط التناسلي وإجراء الاستشارة الاختصاصية. وغالباً ما يتم اللجوء لحفظ النطاف في بنك النطاف عند الذكور[50,49] أو تجميد البويضات عند الإناث[51] قبل البدء بالعلاج.

<u>تحديد نمط المرض:</u> ليساعد على تحديد الإنذار وتوقع البقيا، ويتم بإجراء ما يلي:

- تحديد أصل الخلايا التي يشتق منها الورم(GCB / ABC).
- تقييم حالة المورثات الورمية (MYC / BCL2 / BCL6).
- تقييم وجود حاجة للوقاية للجهاز العصبي المركزي CNS(Central Nervous System):

احتمال النكس بإصابة الجهاز العصبي المركزي عند مرضى DLBCL 5%، واتخاذ قرار إعطاء العلاج الوقائي لـ CNS يوضع وفقاً لكل حالة، ويكون احتمال النكس بالجهاز العصبي المركزي أعلى عند المرضى الذين يتحقق لديهم أي مما يلي، وبالتالي من المنطقي تطبيق العلاج الوقائي عندهم:

1. ارتفاع مستوى LDH المصل ووجود إصابة خارج عقدية[53,52].
2. وجود أربعة أو أكثر من عوامل الخطر التالية[54]:
   - ✓ ارتفاع LDH المصل.
   - ✓ الألبومين < 35غ/ل.
   - ✓ العمر > 60 سنة.
   - ✓ اصابة عقد لمفية خلف البريتوان.
   - ✓ أكثر من اصابة خارج عقدية.
3. اصابة أعضاء خاصة مثل الخصيتين أو الحجاج أو الثدي أو الأم الجافية[53].
4. اصابة نقي عظم مرافقة[28].

2.العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة لـ CD20 (ريتوكسيماب Retuximab):

1.2.التعريف:

ريتوكسيماب هو ضد وحيدة النسيلة هجين فأري ـ بشري (الغطاء البشري Fc region والجزء الفأري Fab region)، تأتي أهمية الجزء البشري ضمنه بأن يتعرف عليه الجهاز المناعي وبالتالي لا يقوم بمهاجمته فلا يتخرب بمكان الحقن ويتمكن من الوصول إلى الدوران الجهازي. يتم تصنيع هذا النمط من الأضداد باستخدام تقنيات الهندسة الوراثية[56,55].

تمّ نشر أول دراسة عن إنتاج هذا الدواء عام 1994، وتمّت الموافقة عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء FDA (Food and Drug Administration) بعد 3 سنوات عام 1997 ليستخدم في علاج لمفوما لاهودجكن.

2.2. آلية العمل:

الريتوكسيماب هو أضداد الـ CD20 وعمله مقيّد بالخلايا البائية. والـ CD20 هو بروتين عابر للغشاء وزنه 35 كيلو دالتون، موجود على سطح الخلية اللمفاوية البائية من مرحلة السليفة (PRE–B Cell) وحتى تمايزها النهائي إلى خلية بلازمية[57]، لكنه يغيب في المراحل الأبكر كالخلية الجذعية متعددة الكمون وطليعة الخلية البائية (PRO–B)، عمل هذا البروتين غير معروف بدقة ولكن يعتقد بأنّه يقوم بتنسيق تفعيل وبدء الدورة الخلوية وتمايزها[59,58].

يؤدي الريتوكسيماب إلى نضوب الخلايا البائية عبر عدّة آليات نوعية تتضمن مستقبلات الـ CD20، ينتج عن ارتباطه بها: تشكّل إشارة عابرة للغشاء تؤدي إلى عدّة أحداث متمضمنة الفسفرة الذاتية وتفعيل سيرين/تيروزين بروتين كيناز وبدء تعبيرية الجين الورمي c– MYC والجزيئات الكبرى لمعقّد التوافق النسيجي من النمط الثاني[60] (major histocompatibility complex class II molecules) MCH II، ويعزز الـ CD20 تدفق شوارد الكالسيوم عبر الغشاء الخلوي عبر وظيفته المحتملة كقناة لشوارد الكالسيوم[60].

حيث يرتبط جزء Fab بمستضدات ال CD20 ويضيف الجزء Fc الوظائف المناعية المستفعلة، مما يؤدي إلى تشكيل معقّد يقدح الزناد لحدوث الموت المبرمج.

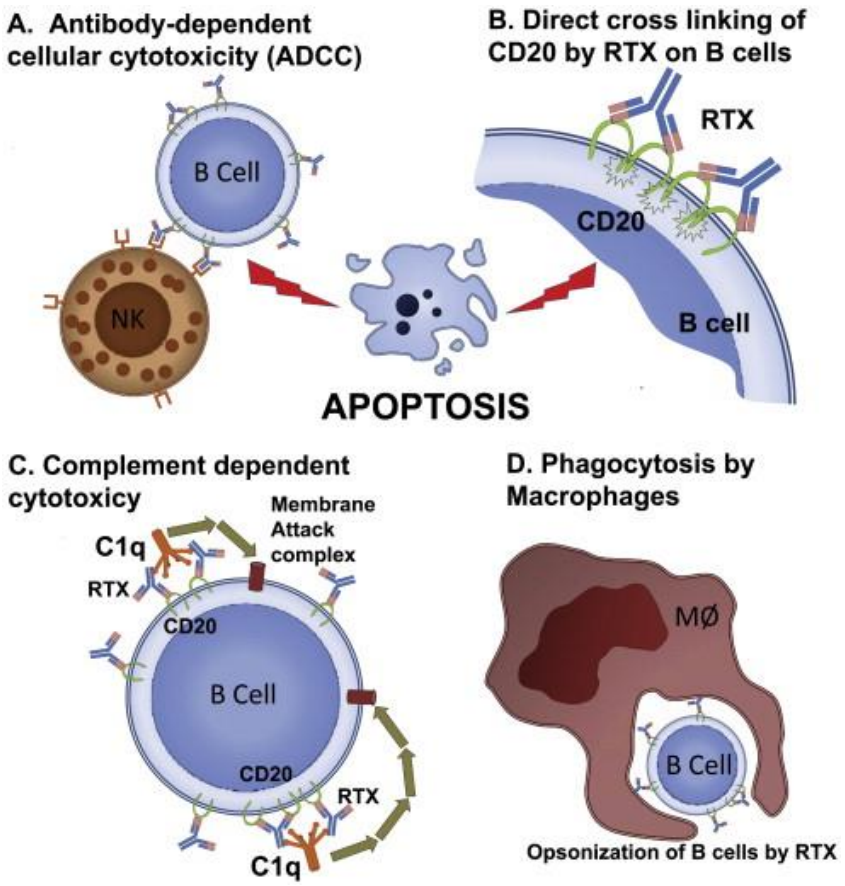
يحدث الانحلال الخلوي بآليات مختلفة[61] موضحة في الشكل (2):

1) السمية الخلوية المعتمدة على الأضداد (Antibody dependent cellular cytoxicity) ADCC، وذلك عبر تفعيل البالعات والخلايا القاتلة الطبيعية Natural killer (NK) cell والخلايا التائية السامة cytoxic T cell، والتي تفعّل بدء تخريب الغشاء الخلوي.

2) السمية الخلوية المتواسطة بالمتممة (Complement mediated cytotoxity) CMC، هو سبيل يتضمن البروتين C1q من جهاز المتممة، والذي يؤدي إلى تشكيل فتحات في غشاء الخلايا البائية.

3) الموت المبرمج Apoptosis، المحدث بالتأثير المباشر للريتوكسيماب على مستقبلات الـ CD20.

وتعتمد هذه الطرق على هدفين هما إيقاف الدورة الخلوية وإحداث الموت المبرمج.



الشكل رقم 2: آلية عمل الريتوكسيماب[61]

توجد مستقبلات Fc على سطح كل من البالعات والوحيدات والعدلات. عندما يحدث الالتقاء ترتبط مع الجزء Fc من الأضداد، فينتج عنها إشارة تنتشر عبر بنيتها مؤدية إلى تحفيزها واستثارتها. كما أنّها قد تؤدي إلى حلّ الخلايا بشكل مباشر عبر البيرفورين(perforin) والغرانزيم (granzyme)[62].

ويؤدي الريتوكسيماب، من خلال ارتباطه بالخلايا القاتلة الطبيعية NK cell، إلى موت الخلايا البائية. حيث يلعب AMP kinas (Adenosine Mononphosphate kinase) دوراً في الموت المبرمج للخلايا البائية، ويمكن أن يفسر هذا بأنّ الارتباط بين الأضداد والـ CD20 يؤدي إلى تفعيل فوسفولييباز C، وكنتيجة لذلك تحفيز AMP kinas بشكل أساسي.

هناك دراسات أخرى تقترح أنّ الموت المبرمج يمكن أن يحدث ب caspases[62].

أخيراً فإنّ للعدلات أيضاً دور مهم وذلك عبر تشكيل الجذور الحرة المؤكسدة، ومن جهة ثانية فهي تفعّل جهاز المتممة مؤدية إلى حدوث الانحلال الخلوي.

ويتمّ تنظيم الانحلال الخلوي بواسطة البروتينات المثبطة والمحفزة مثل: CD35/CD46/CD55/CD59 التي تمنع تخرب الغشاء المفعل. بالإضافة إلى ذلك فإنّ استثارتها تؤدي إلى توضع C3a, C3b ضمن الغشاء الخلوي والتي تعمل كمستقبلات للخلايا المستفعلة، مما يُمكّن الأضداد السامة من تحريض التخلص من الخلايا البائية[62].

الآلية الأخرى المقترحة هي بلعمة الخلايا البائية من قبل الجهاز الشبكي البطاني، وتعتمد هذه الآلية على تيار الكالسيوم داخل الخلية والذي يحدث بواسطة قنوات الكالسيوم المباشرة أو تحفيز فوسفولييباز C.

وإن حساسية الخلايا البائية للدواء تعتمد على البروتينات المنظمة لسبيل المتممة ومنها CD20، حيث أظهرت الأبحاث أن التعبير العالي لهذه البروتينات يترافق مع حساسية أكبر للعلاج[64,63].

من المعروف أنّ الخلايا البائية تقدّم المستضد للخلايا التائية لتتعرف عليه. ولابد لنا أن نذكر أن هناك العديد من الأمراض المناعية التي تحدث بسبب اضطراب في الخلايا البائية، ولذلك فإنّ الريتوكسيماب الذي يؤدي إلى نضوب الخلايا البائية وبالتالي تقديم أقل للمستضد، يمكن أن يكون له فائدة في أمراض المناعة الذاتية وإعادة التوازن إلى الجهاز المناعي[66,65] كذلك.

3.2. الحرائك الدوائية، التوزع، الاستقلاب والإطراح:

يعتمد التوافر الحيوي للريتوكسيماب على الجرعة التراكمية، وتنضب الخلايا البائية بعد ثلاثة أسابيع من بدء العلاج عند مريض NHL[67].

يتوزّع الريتوكسيماب في الحيز داخل وخارج الأوعية، يشاهد عادة في الأعضاء اللمفية مثل:الخلايا اللمفية في التيموس واللب الأبيض في الطحال والعقد اللمفية وكذلك في الخلايا البائية في الدم المحيطي[68].

تعتمد آلية عمله على الجرعة التراكمية، فعندما نعطي 375مغ/م^2 من مساحة سطح الجسم، يكون متوسط نصف عمره حوالي 76.3ساعة (تتراوح ما بين 32–153ساعة) بعد الجرعة الأولى، وتقريباً 205.8 ساعة (84– 407 ساعة) بعد الجرعة الأخيرة. أي أنّه يحافظ على مستواه المصلي بعد الجرعة الأخيرة ما بين 3 إلى 6 أشهر وبالتالي يستمر غياب الخلايا البائية في هذه المدة الزمنية، وتبدأ بالتعافي بعد 6 أشهر من نهاية العلاج لتعود لعددها الطبيعي بعد 12 شهراً من نهايته[69].

4.2. الآثار الجانبية Side effect:

يعتبر الريتوكسيماب مضاد استطباب في الإنتان الفعّال وعند المثبطين مناعياً بشدة.

بشكل عام فإنّ الريتوكسيماب هو دواء جيد التحمل، أظهرت العديد من الدراسات السريرية آثار جانبية. وقد تكون ناجمة مباشرة عن التسريب أو بسبب تأثيره على الأعضاء.

تشمل التأثيرات مكان التسريب الحرارة والقشعريرة والارتعاش بشكل أساسي عند التسريب لأول مرة وخلال نصف الساعة الأولى، بالإضافة إلى الغثيان والإقياء والانتبارات الشروية والحكة والتوهج والتعب والصداع والتشنج القصبي والزلة التنفسية والوذمة الوعائية والتهاب الأنف وهبوط ضغط عابر وأحمرية ولانظمية قلبية والألم[70]، ونادراً تحدث متلازمة ستيفين جونسون[71].

قد يحدث بشكل أقل انكسار معاوضة قلبية عند مرضى لديهم مشاكل قلبية معروفة سابقاً، مثل الخناق الصدري أو قصور القلب الاحتقاني. لكن من المهم أن نتذكر أنّ معدل حدوثه يتناقص بتخفيض سرعة التسريب.

تتضمن الآثار الجانبية المتعلقة بتأثيره على الأعضاء:

- اعتلال الدم (blood dyscrasias) في مجموعة صغيرة من المرضى وعادة يكون خفيفاً وعكوساً، أظهرت إحدى الدراسات حدوث نقص الصفيحات ونقص العدلات عند 1.8% من المرضى وفقر الدم عند 1.4%، بالإضافة إلى نقص غاما غلوبولين في الدم بنسبة أقل[73,72].
- السمية الرئوية[74] وتشمل حدوث التضيق القصبي، تمّ تسجيل بعض الحالات ولكن فقط عند 2% منهم دعت الحاجة لاستعمال الموسعات القصبية.
- الإنتانات ومنها إعادة تفعيل الفيروسات والأشيع التهاب الكبد الفيروسي ب والأخطر JC (John cunningham).
- ومن الاختلاطات النادرة والمهددة للحياة التي يمكن أن يسببها العلاج بالريتوكسيماب هو اعتلال المادة البيضاء للدماغ متعدد البؤر progressive multifocal leukoencephalopathy و غالباً ما يكون بسبب إعادة تفعيل فيروسية وغالباً فيروس JC (John cunningham)[75]، والصدمة التأقيّة التي تحتاج إلى تدبير اسعافي، 80% منها تحدث خلال أول تسريب.

3. الفيتامين د Vitamin D:

تمّ اكتشاف عوز الفيتامين د كسبب للكساح بسبب نقص التعرض لأشعة الشمس أو التغذية ناقصة الفيتامين، وما يزال من الأمراض المستوطنة في أجزاء كثيرة من العالم[76] بالإضافة إلى دوره الأساسي في التوازن العظمي وتوازن الكالسيوم، فإنّه يقوم بتنظيم العديد من الوظائف الخلوية الأخرى، حيث توجد مستقبلات الفيتامين د (VDR) في جميع الخلايا المنوّاة بدون استثناء، وما يقارب 3% من الجينوم البشري يخضع لسيطرة 1,25(OH)D الشكل الفعال للفيتامين د. بالإضافة إلى أنّ 10% من النسيج خارج الكلوي يعبّر عن 1 ألفا هيدروكسيلاز (1a Hydroxilas CYP27B1) الأنزيم المسؤول عن تحويل الفيتامين د إلى شكله الفعّال، لذلك فإنّ الشكل الفعّال للفيتامين يمكن أن يصنّع بشكل ذاتي أو بالطريق الغدي الصماوي. إنّ طيف فعالية الجهاز الغدي الصماوي للفيتامين د أكثر حديّة من توازن الكالسيوم والعظام، وبهذا الاعتقاد فإنّ نظام مستقبلات الفيتامين د يشابه الركائز للمستقبلات على سطح الخلايا المنوّاة، مثل هرمون الدرق[78,77].

1.3. تعريف عوز الفيتامين د:

تحدد الكفاية من الفيتامين د بمعايرة كالسيدول أو 25(OH) D، وعيار الفيتامين د المطلوب لصحة الجهاز الهيكلي هو موضوع خلافي، اعتماداً على التجارب السريرية لتعويض الفيتامين د[80,79] والمراجعات المنهجية للمعاهد الطبية IOM (Institute Of Medicine)، يفضل أن نحافظ على عيار 25(OH)D المصلي بين 20–40 نانوغرام/مل، ولكن المؤسسة الوطنية لهشاشة العظام NOF (National osteoporosis foundation)، والمؤسسة العالمية لهشاشة العظام IOF (International osteoporosis foundation)، وجمعية طب الشيخوخة الأمريكي AGS (American geriatric society)، تقترح حداً أدنى 30 نانوغرام/مل ضرورياً عند كبار السن لتخفيف خطر السقوط والكسور[82,81].

تعتمد أغلب المجموعات والمؤسسات حالياً على القيم التالية في تحديد حالة الفيتامين د عند البالغين[84,83]:

- كفاية الفيتامين د (Sufficiency): يعرّف بأنّه مستوى فيتامين د أعلى من 30 نغ/مل.
- عدم كفاية الفيتامين د (Insufficiency): يعرّف بأنّه مستوى فيتامين د بين (20–29) نغ/مل.
- عوز الفيتامين د (Deficiency): يعرّف بأنّه مستوى فيتامين د أقل من 20 نغ/مل.
- خطر سميّة الفيتامين د (Toxicity): يعرّف بانّه مستوى فيتامين د أكثر من 100 نغ/مل.

2.3. الوارد الأمثل لتجنب العوز:

عند البالغ الذي لا يتعرض لكمية كافية من أشعة الشمس بشكل متكرر يجب أن يأخذ على الأقل 600– 800 وحدة دولية يومياً. وجرعة أعلى (800– 1000) عند المسنين > 65 سنة وذلك حسب توصيات جمعية طب الشيخوخة الأمريكية AGS ومؤسسة هشاشة العظام العالمية[85,82]. ذلك لأنّ مخازن الفيتامين د وتصنيعه يتراجع مع التقدم بالعمر[86].

3.3. فيتامين د والأورام:

يشير عدد كبير من البيانات الوبائية إلى زيادة خطر الأورام والإنتانات وأمراض المناعة الذاتية والأمراض القلبية الوعائية في حال وجود عوز فيتامين د ويتناقص هذا الخطر عندما يكون ضمن المستوى الطبيعي. بكل الأحوال لا توجد دراسات سريرية دامغة تؤكد أنّ معيضات الفيتامين د يمكن أنّ تنقص من خطر الاصابة بالأورام أو إنذاره وخطر الاصابة بالإنتان أو شدته وخطر الاصابة بأمراض المناعة الذاتية والأمراض الاستقلابية[88,87].

تتركز الدراسات الحديثة على معرفة تأثيراته المختلفة على تكاثر الخلايا وتمايزها والموت المبرمج وتشكّل الأوعية[89]. حيث أظهرت الدراسات في الزجاج أنّ الشكل الفعّال للفيتامين د ومشابهاته تستطيع أن تنقص من تكاثر الخلايا، وأنّ عدداً كبيراً من الجينات المفعّلة والغير مفعّلة تتآزر لتشكل هذا التأثير[90,78]. وبيّنت بعض الدراسات أنّ التبدلات الشكلية في الجين المسؤول عن مستقبلات الفيتامين د تترافق مع خطر السرطان وإنذاره[91,88].

هناك العديد من التقارير التي تقترح أنّ المستوى المنخفض للفيتامين د يمكن أن يترافق مع زيادة خطر الأورام. في الوقت الحالي، الأدلة الأقوى تؤكد وجود علاقة عكسية بين عوز الفيتامين د وكل من سرطان الكولون[93,92] والثدي[95,94]، وأكدت إحدى الدراسات وجود علاقة جينية بين المستوى المنخفض للفيتامين د وخطر سرطان المبيض[96].

كما تمّ مؤخراً تسجيل علاقة بين مستويات الفيتامين د ونسبة الوفيات عند مرضى اللمفوما بائية الخلايا المنتشرة[7]. وحددت البيانات من دراسة ألمانية (RECOVER-60) عوز الفيتامين د كعامل إنذاري سلبي في لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة عند المسنين المعالجين بـ (R-CHOP)[8] ، وبشكل مشابه تمّ تعريف المستويات المنخفضة من الفيتامين د كعامل إنذاري سلبي للبقيا في دراسة حشدية مستقبلية عند مرضى اللمفوما الجرابية (FL)[9].

حيث تبين أنّ معيضات الفيتامين د تحسّن من السمية الخلوية المتواسطة بالريتوكسيماب في الزجاج (in vitro)[13]. لكن من غير المعروف في الوقت الحاضر بشكل مؤكد فيما إذا كانت هذه الآلية فعّالة أيضاً أثناء معالجة مرضى اللمفومات.

الدراسة العملية

1. المواد والطرائق Material and Methods:

1.1. نمط الدراسة Study Design:

دراسة حشدية مستقبلية (Prospective cohort study).

2.1. مكان الدراسة:

مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي في دمشق.

3.1. زمان الدراسة:

سنة واحدة اعتباراً من 1 /2019 وحتى تاريخ 12 /2019.

4.1. عينة الدراسة:

شملت عينة الدراسة مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة البالغين الذين تمّ تشخيصهم ومعالجتهم ومتابعتهم في قسم أمراض الدم في كل من مشفى المواساة والأسد الجامعي بدمشق خلال الفترة بين كانون الثاني 2019 وكانون الأول 2019. وخضعوا للبروتوكول العلاجي R-CHOP.

5.1. معايير الاشتمال Inclusion Criteria:

- مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة المشخصين حديثاً الذين يبلغون من العمر 18 سنة فما فوق، وسيخضعون لعلاج مناعي كيميائي وفق بروتوكول (R-CHOP).

6.1. معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:

- وجود مضاد استطباب لتطبيق البرتوكول العلاجي (R-CHOP).
- المرضى الناكسون.

7.1. مراحل العمل:

تمّت دراسة 75 مريضاً (43 ذكراً و32 أنثى) بمتوسط عمر 50 سنة، تمّ تشخيصهم DLBCL ومعالجتهم في قسم أمراض الدم في مشفى المواساة والأسد الجامعي بدمشق خلال الفترة بين كانون الثاني 2019 وكانون الأول 2019.

تمّ وضع التشخيص اعتماداً على الخزعة النسيجية للعضو المصاب وإجراء التلوينات المناعية لتأكيد التشخيص. وخضع جميع المرضى للبروتوكول العلاجي R-CHOP الذي يتضمن (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone)

وتمّ أخذ المعلومات المطلوبة من المرضى مباشرة ومتابعة الاستجابة لديهم من خلال أضابير أرشيف عيادة وشعبة أمراض الدم. وأخذت الموافقة المستنيرة للمرضى أو ذويهم.

تسجيل البيانات:

تمّ تسجيل البيانات الخاصة بكل مريض على استمارة جمع البيانات المرفقة (الملحق رقم 1):

- الهوية الشخصية، العمر، الجنس، مشعر كتلة الجسم (Body Mass Index) BMI.
- وجود أعراض عامة (B Symptoms)، الخضاب (Hemoglobim) Hb.
- تصوير طبقي محوري للصدر والبطن والحوض مع الحقن عند بداية التشخيص لتحديد المرحلة.
- حساب المشعر الانذاري الدولي NCCN-IPI (الجدول رقم 3) متضمناً (العمر، عيار خميرة اللاكتات ديهيدروجيناز LDH، الحالة الأدائية للمريض (الجدول رقم 4)، مرحلة المرض (الجدول رقم 1)، وجود إصابة خارج العقد).
- ثم تمّ إجراء عيار المستوى المصلي لفيتامين د لكل المرضى عند التشخيص، ومعايرته بعد شهر من البدء بالعلاج أو على الأقل 10 أيام من نهاية جرعة التحميل (تم اختيار هذه المدة اعتماداً على دراسات سابقة أظهرت أنّ 10 أيام هي المدة اللازمة ليتحول 90-100% من الكولي كالسيفرول الممتص إلى 25 هيدروكسي الفيتامين د 25(OH)D[97] ثم معايرته عند نهاية العلاج.
- تمّ تعويض فيتامين د بجرعة يومية 25 ألف وحدة دولية لمدة أسبوعين ثم جرعة صيانة 25 ألف وحدة دولية أسبوعياً حتى نهاية العلاج، وذلك لتحقيق المستوى المصلي المطلوب عند البدء بالعلاج (تم اعتماد هذه الجرعة بناءً على دراسة Hohaus[98] وفيها تمّ تعويض الفيتامين د بجرعات متزايدة وتبين أنّ هذه الجرعة كانت الأفضل من حيث الوصول لمستوى مصلي سوي من الفيتامين د دون إحداث سميّة).
- تمّ وضع المريض على بروتوكول علاجي (R-CHOP) وذلك لـ 6 أشواط علاجية. وإجراء تقييم متتابع بإجراء تصوير طبقي محوري للصدر والبطن والحوض مع الحقن بعد 3 أشهر من البدء بالعلاج، بعد الانتهاء من العلاج، بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر من نهاية العلاج.

8.1. متغيرات الدراسة:

المتغيرات الكيفية: الجنس، وجود أعراض عامة، وجود عوز فيتامين د.

المتغيرات الكمية: العمر، عيار فيتامين د، مشعر كتلة الجسم BMI، الخضاب Hb، LDH، Alb، IPI، ECOG، مرحلة المرض.

9.1. المقايسات المخبرية:

تمّ تقييم مستويات 25OH D في المصل عن طريق المحلل الآلي i-CHROMA لشركة Boditech Med Inc الكورية، وذلك باستخدام كيت i-CHHROMA vitamin D.

وتمّ إجراء تعداد وصيغة باستخدام جهاز تعداد الدم Quintus من شركة Boule medical السويدية.

وإجراء عيار LDH وألبومين المصل عن طريق جهاز آلي للتحاليل الكيميائية OLYMPUS AU400 لشركة OLYMPUS اليابانية.

وتمّ تعريف عوز فيتامين د على أنه مستوى مصلي لـ 25(OH) D أقل من 30 نانوغرام/مل، وذلك حسب توصيات (NOF, IOF, AGS) [82,81].

وحساب الـ BMI (Body Mass Index) بتقسيم الوزن بالـ كغ على مربع الطول بالـ م^2.

10.1. الدراسة الإحصائية:

صُممت إستمارة خاصة لجمع بيانات المرضى (الملحق رقم1)، ثم أُدخِلت البيانات باستخدام برنامج Microsoft office Excel 2010 وبعد ترميز البيانات تم إدخالها على البرنامج الإحصائي (SPSS) Statistical Package for the Social Sciences version25.

بالنسبة للمتغيرات الكمية تمّ حساب المتوسط الحسابي mean والانحراف المعياري standard deviation أو الوسيط median والنسبة المئوية، ثم تمّ استخدام اختبار T-test، أما بالنسبة للمتغيرات الكيفية فتمّ حساب النسبة المئوية، واستخدام اختبار chi-square.

وتم اعتبار قيم P الأقل أو يساوي 0.05 ذات أهمية إحصائية وذلك بمجال موثوقية CI 95%.

11.1. التكاليف ومصدر التمويل:

لا يوجد تكاليف خاصة، وذلك لأنّ التحاليل المطلوبة مجراة خلال دراسة المرضى ضمن المشفى. والورقيات كانت على حساب الباحث.

12.1. الموافقة المستنيرة:

تمّ أخذ الموافقة المستنيرة الموثقة (الملحق رقم 2) لجميع المرضى أو من ينوب عنهم في حال عدم قدرتهم على وجود محاكمة عقلية أو وضع صحي لا يسمح بذلك.

2.النتائج Results:

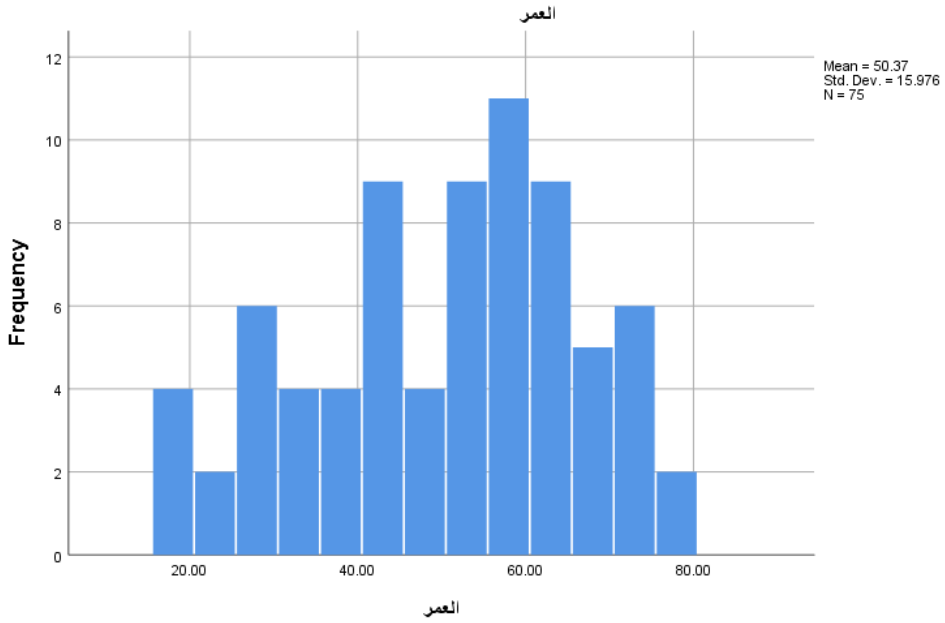
1.2. توصيف العينة:

1. توزع العينة وفقاً لعمر المريض:

متوسط العمر في عينة البحث 50.3 سنة (الجدول رقم 5 والمخطط رقم 1) وبمجال (من 18 سنة إلى 78 سنة) وهو أصغر من متوسط العمر للإصابة بـ DLBCL في الولايات المتحدة الأمريكية[1]، وكذلك بالمقارنة مع دراسة Hohaus[98] قد يعود هذا الفرق إلى كون مجتمعنا ذو بيئة عمرية أكثر شباباً.

العمر/سنة	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
	50.37	15.98	18	78

الجدول رقم 5: توزع عينة البحث وفقاً لعمر المريض



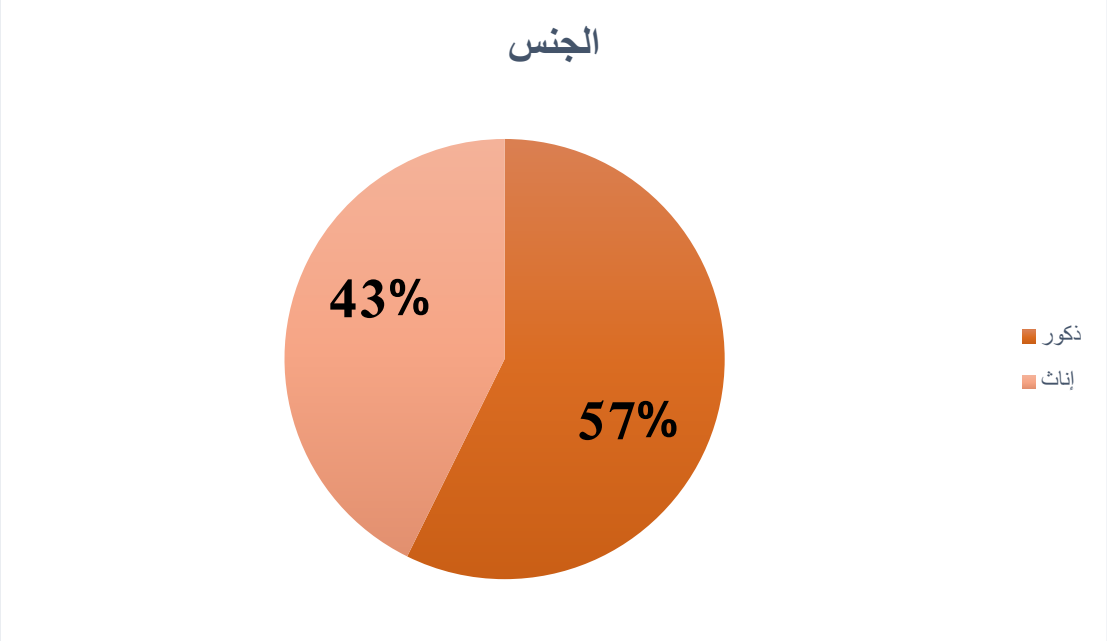
المخطط رقم1: توزع عينة البحث وفقاً لعمر المريض

2. توزع العينة حسب الجنس:

لوحظ سيطرة خفيفة لإصابة الذكور بنسبة 57% (الجدول رقم 6 والمخطط رقم 2)، وذلك يتوافق مع توزع الإصابة عالمياً بين الجنسين[1]، وكذلك مع دراسة Hohaus[98].

الجنس	العدد	النسبة
ذكور	43	%57.3
إناث	32	%42.7
المجموع	75	%100

الجدول رقم 6: توزع عينة البحث حسب الجنس



المخطط رقم 2: النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً للجنس

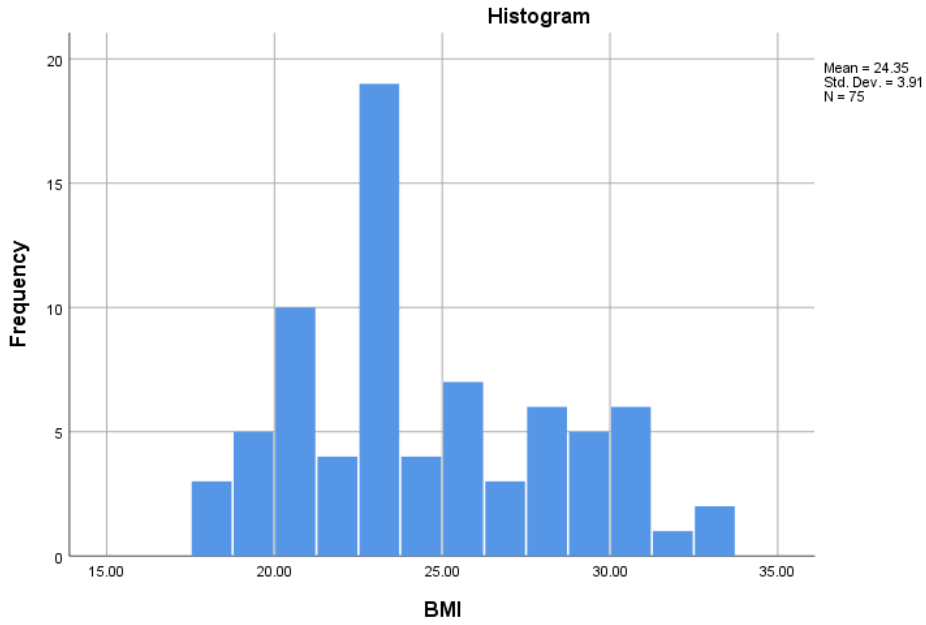
3. توزع العينة حسب مشعر كتلة الجسم BMI:

كان متوسط BMI في العينة 25 كغ/م^2 وبمجال (من 17.5 إلى 33).

(الجدول رقم 7 والمخطط رقم 3)

BMI (كغ/م^2)	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
	24.35	3.9	17.5	33

الجدول رقم 7: توزع عينة البحث حسب مشعر كتلة الجسم BMI



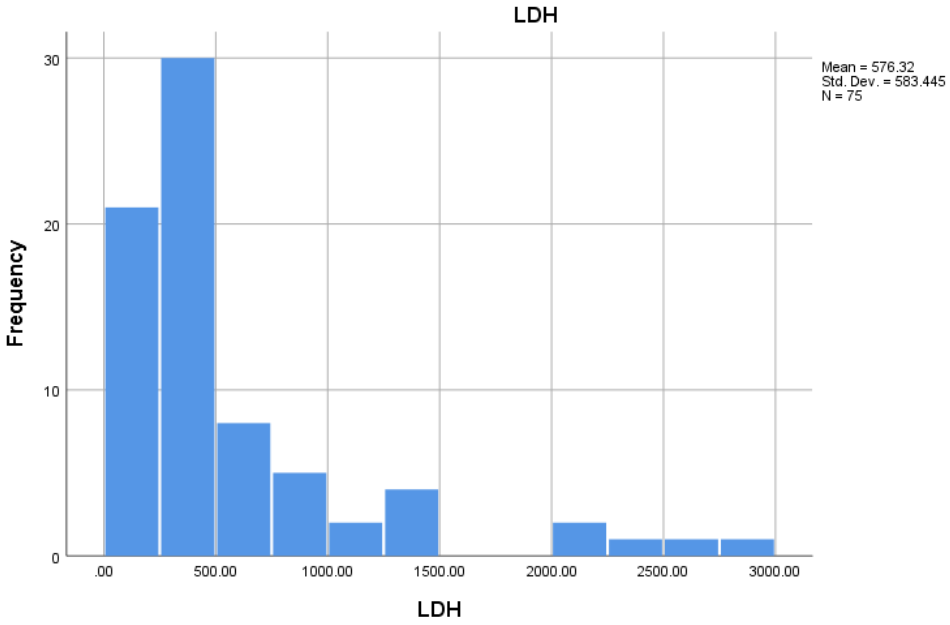
المخطط رقم 3: توزع عينة البحث حسب الـ BMI

4. توزع العينة حسب LDH:

متوسط عيار LDH المصل 576 وحدة/ل وبمجال (من 127 إلى 2757) (ويوضح الجدول رقم 8، والمخطط رقم 4 توزع عينة البحث)

	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
LDH وحدة/ل	576.32	583.45	127	2757

الجدول رقم 8: توزع عينة البحث حسب قيمة LDH



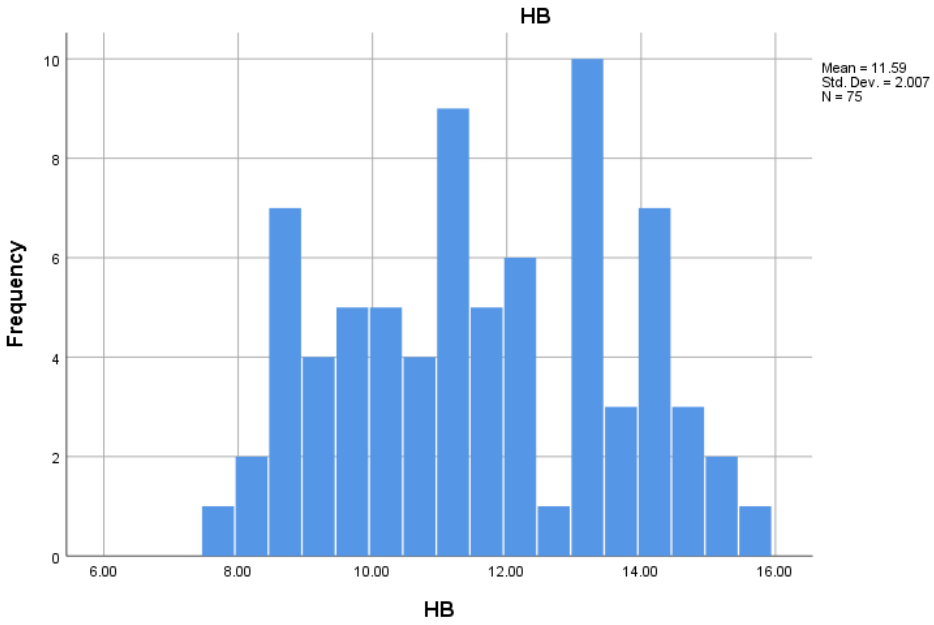
المخطط رقم 4: توزع عينة البحث بحسب قيمة LDH

5. توزع العينة حسب HB:

متوسط مستوى الخضاب في عينة البحث 11.5غ/دل وبمجال (من 7.7 إلى 15.7). (الجدول رقم 9 والمخطط رقم 5)

	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
HB غ/دل	11.59	2.01	7.7	15.7

الجدول رقم 9: توزع عينة البحث حسب الخضاب



المخطط رقم 5: توزع عينة البحث حسب الخضاب

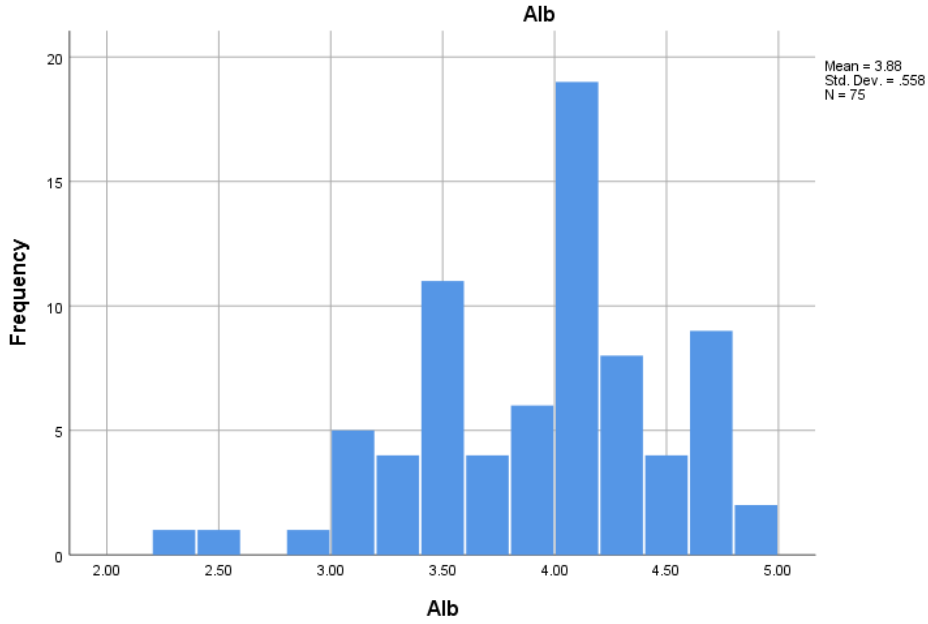
6. توزع العينة حسب عيار ألبومين المصل Alb:

كان متوسط عيار الألبومين في عينة البحث (3.88غ/دل)، وبمجال (من 2.3 إلى 4.9).

(الجدول رقم 10 والمخطط رقم6)

Alb غ/دل	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
	3.88	0.56	2.3	4.9

الجدول رقم 10: توزع العينة حسب عيار ألبومين المصل



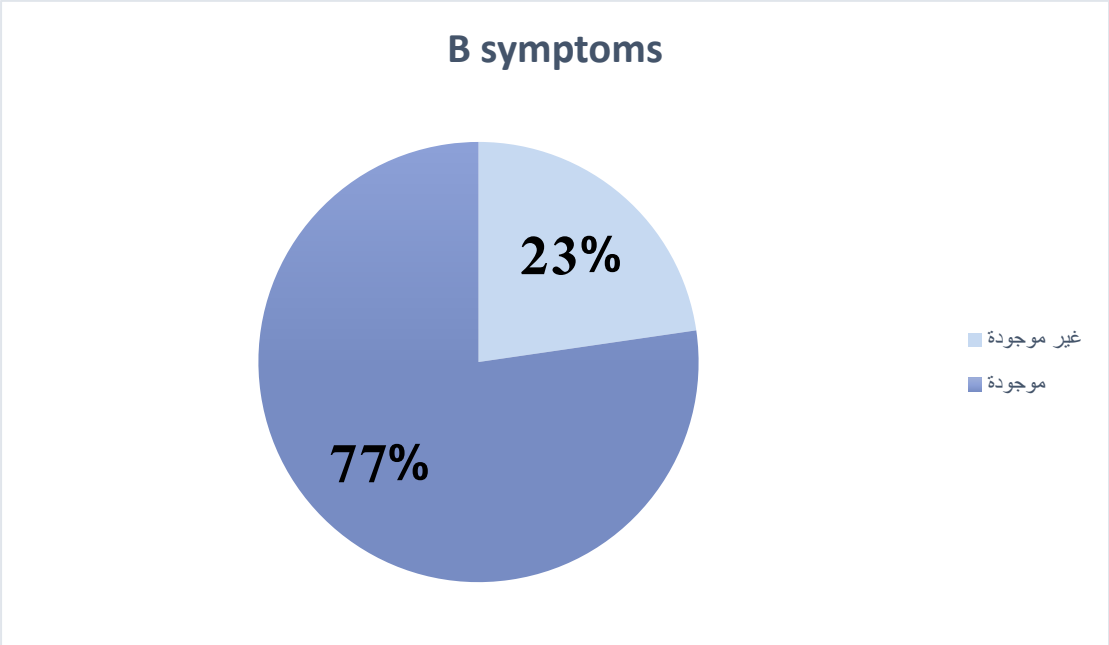
المخطط رقم 6: توزع العينة حسب عيار ألبومين المصل

7. توزع العينة حسب وجود أو غياب الأعراض العامة B symptoms:

كانت نسبة المرضى مع وجود أعراض عامة B Symptoms 77% أعلى منها بدراسة المقارنة Hohaus (27%)، وأعلى من النسبة المشاهدة عالمياً 30%. (الجدول رقم11 والمخطط رقم 7)

B symptoms	العدد	النسبة
غير موجودة	17	%22.7
موجودة	58	%77.3
المجموع	75	%100

الجدول رقم 11: توزع العينة حسب وجود أو غياب الأعراض العامة



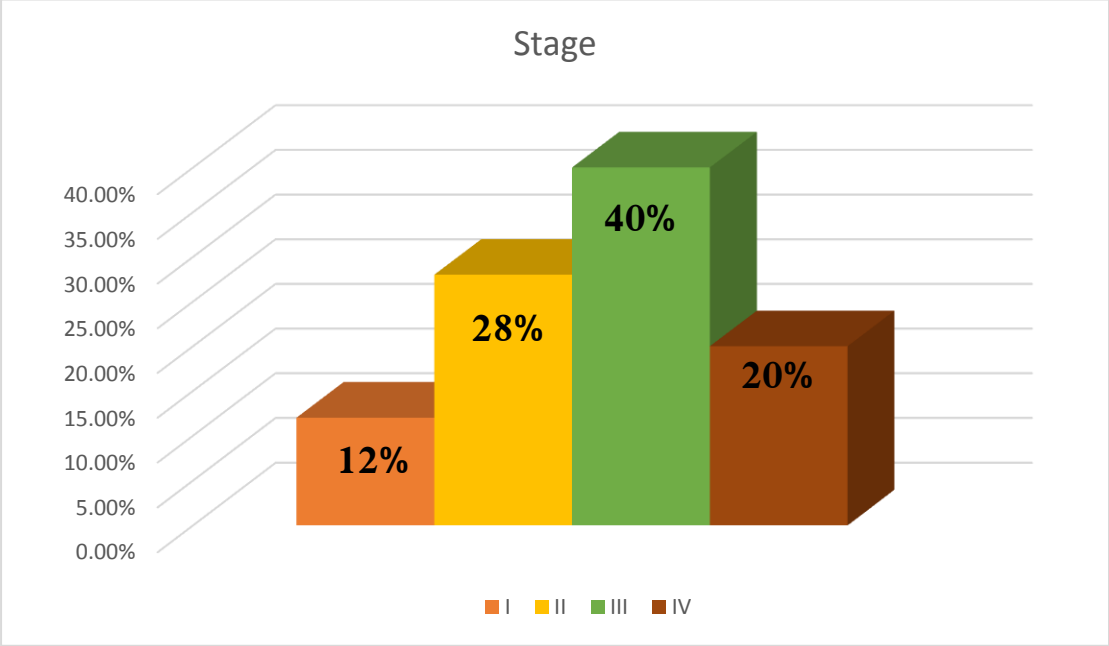
المخطط رقم 7 : توزع عينة البحث بحسب وجود أو غياب الأعراض العامة

8. توزع العينة حسب مرحلة المرض Stage:

يشكل مرضى المراحل الباكرة (المرحلة I–II) 40%، ومرضى المراحل المتقدمة (المرحلة III–IV) 60%، وهذا يتوافق مع نسبة الإصابة عالمياً[27,26]. (الجدول رقم 12 والمخطط رقم8)

المرحلة Stage	العدد	النسبة
I	9	%12
II	21	%28
III	30	%40
IV	15	%20
المجموع	75	%100

الجدول رقم 12: توزع عينة البحث حسب مرحلة المرض



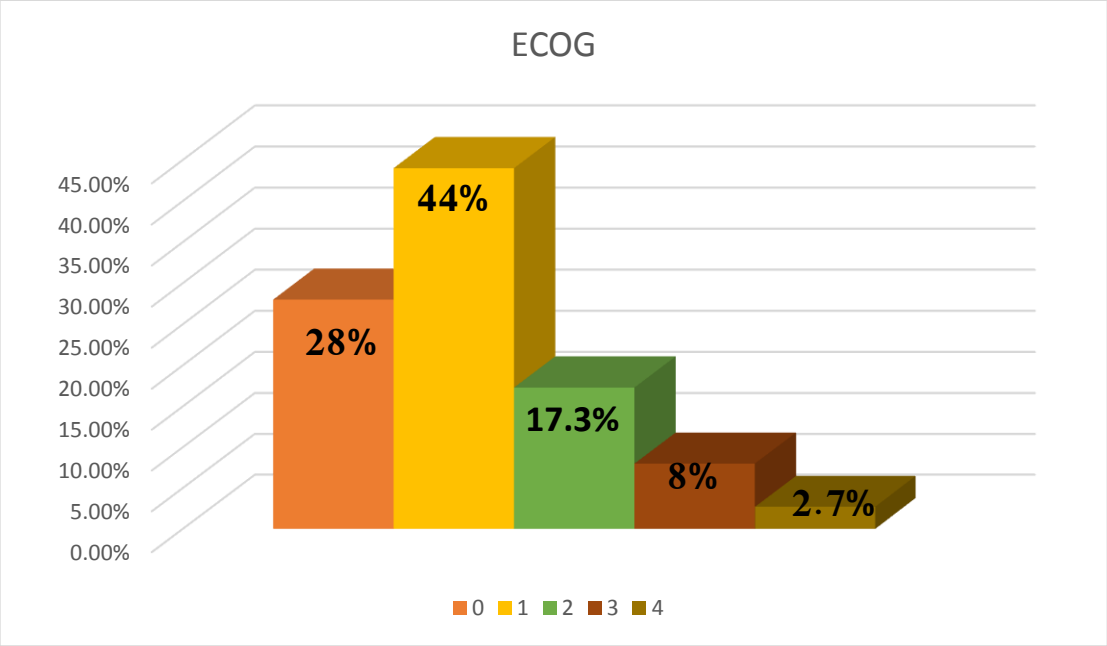
المخطط رقم 8 : توزع عينة البحث حسب مرحلة المرض

9. توزع العينة حسب ECOG:

كانت نسبة المرضى بحالة عامة جيدة (ECOG= 0-1) 72% أكبرمن نسبة المرضى بحالة عامة متوسطة إلى سيئة (ECOG= 2-4) 28%، وهو يتوافق مع توزع العينة بدراسة المقارنة Hohaus (76% حالة عامة جيدة و24%حالة عامة متوسطة إلى سيئة). (الجدول رقم 13 والمخطط رقم 9)

ECOG	العدد	النسبة
0	21	%28
1	33	%44
2	13	%17.3
3	6	%8
4	2	%2.7
المجموع	75	%100

الجدول رقم 13: توزع عينة البحث حسب الحالة الأدائية ECOG



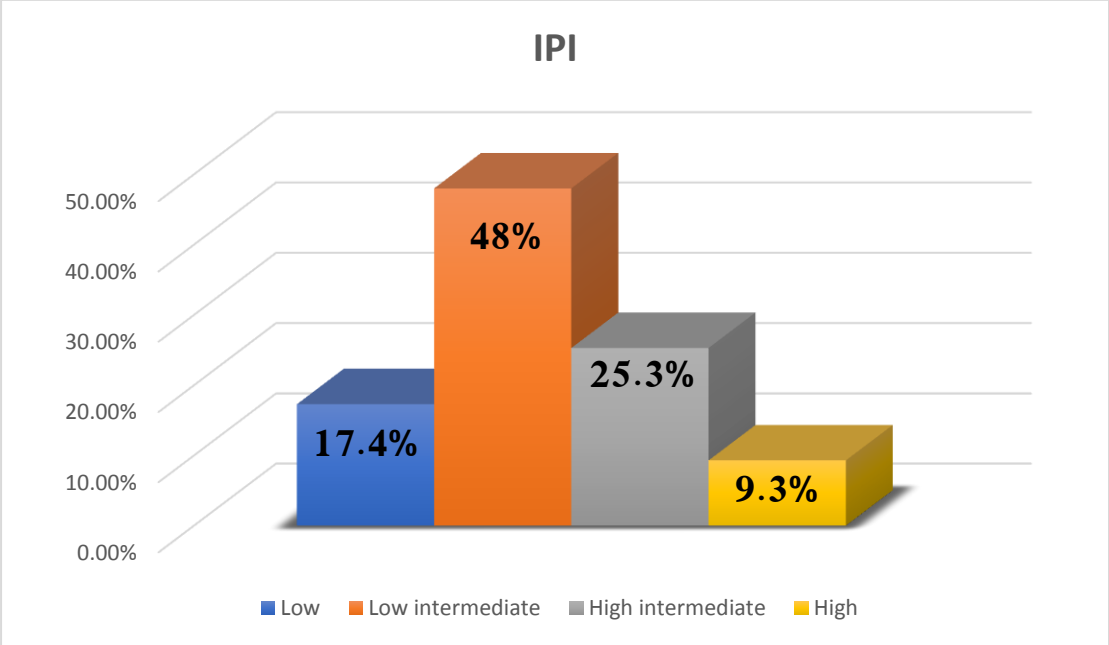
المخطط رقم 9: توزع عينة البحث حسب الحالة الأدائية ECOG

10. توزع العينة حسب NCCN-IPI:

نسبة المرضى بدرجة خطورة منخفضة 17.4%، وبدرجة خطورة متوسطة لمنخفضة 48%، وبدرجة خطورة متوسطة لعالية 25.3%، وبدرجة خطورة عالية 9.3%. (الشكل رقم 14 والمخطط رقم 10).

IPI	العدد	النسبة
Low 0-1	13	%17.4
Low intermediate 2-3	36	%48
High intermediate 4-5	19	%25.3
High 6-7	7	%9.3
المجموع	75	%100

الجدول رقم 14: توزع عينة البحث بحسب مشعر الإنذار الدولي



المخطط رقم10 : النسبة المئوية لتوزع عينة البحث بحسب مشعر الإنذار الدولي

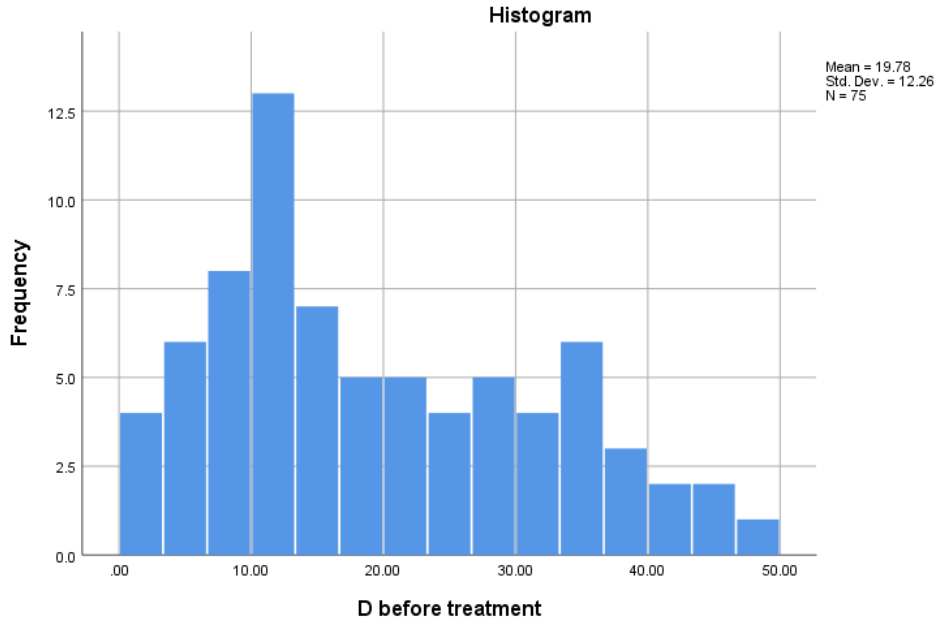
11. توزع العينة حسب مستوى 25(OH)D في المصل قبل العلاج:

كان متوسط عيار الفيتامين د قبل البدء بالعلاج 19.7 نغ/مل (المدى 3–47 نغ/مل) في 75 مريضاً مشخصاً لهم DLBCL (الجدول رقم 15، المخطط رقم 11).

كان مستوى الفيتامين د ناقصاً (< 20) عند 43 مريضاً (57.3%)، وغير كافٍ (20–29) عند 14 مريضاً (18.7%)، وطبيعياً عند 18 مريضاً (24%) (الجدول رقم 16، المخطط رقم12).

25(OH)D	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
قبل العلاج (نغ/مل)	19.78	12.26	3	47

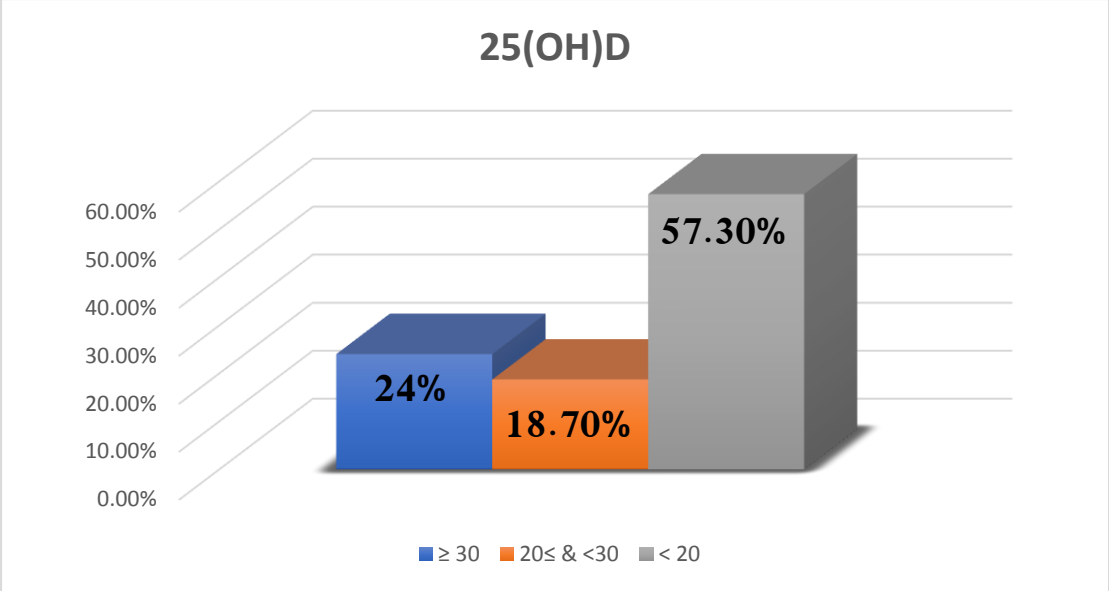
الجدول رقم 15: توزع عينة البحث حسب العيار المصلي للفيتامين د قبل العلاج



المخطط رقم11 : توزع عينة البحث حسب العيار المصلي للفيتامين د قبل العلاج

25(OH)D قبل العلاج	العدد	النسبة
≥30 (طبيعي)	18	%24
≥20 و <30	14	%18.7
<20 (عوز)	43	%57.3
المجموع	75	%100

الجدول رقم 16 : النسبة المئوية لتوزع عينة البحث حسب تعريف وجود عوز الفيتامين د وفق عياره المصلي قبل العلاج



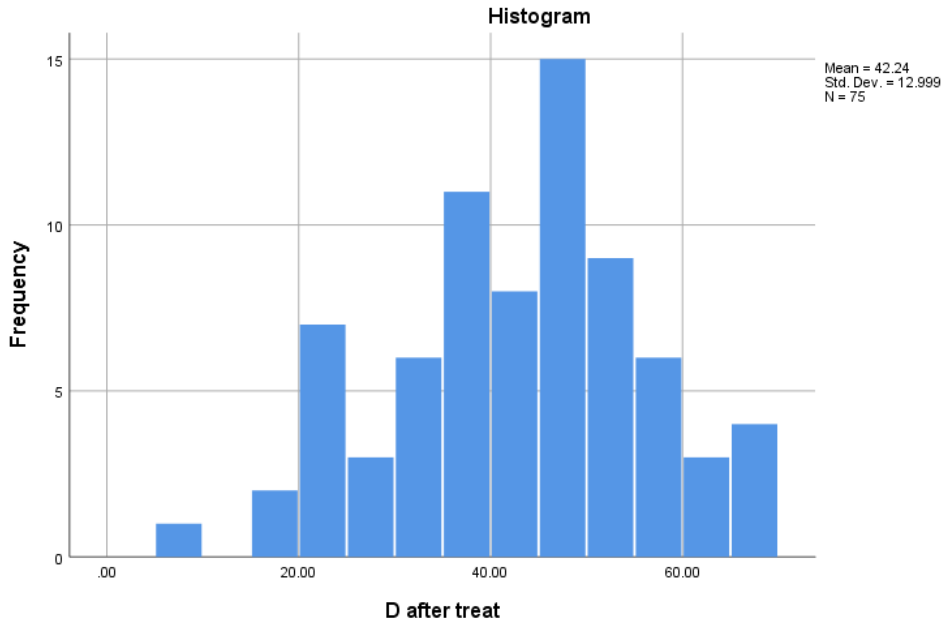
المخطط رقم 12 : النسبة المئوية لتوزع عينة البحث حسب تعريف وجود عوز الفيتامين د وفق عياره المصلي قبل العلاج

12. توزع العينة حسب مستوى 25(OH)D في المصل بعد العلاج:

كان متوسط عيار الفيتامين د بعد التعويض 42.2 نغ/مل (بمجال من 9 إلى 68). (الجدول رقم 17 والمخطط رقم 13)

25(OH)D	المتوسط	الانحراف المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا
بعد العلاج (نغ/مل)	42.24	12.99	9	68

الجدول رقم 17: توزع عينة البحث حسب عيار الفيتامين د في المصل بعد العلاج



المخطط رقم 13: توزع عينة البحث حسب عيار الفيتامين د في المصل بعد العلاج

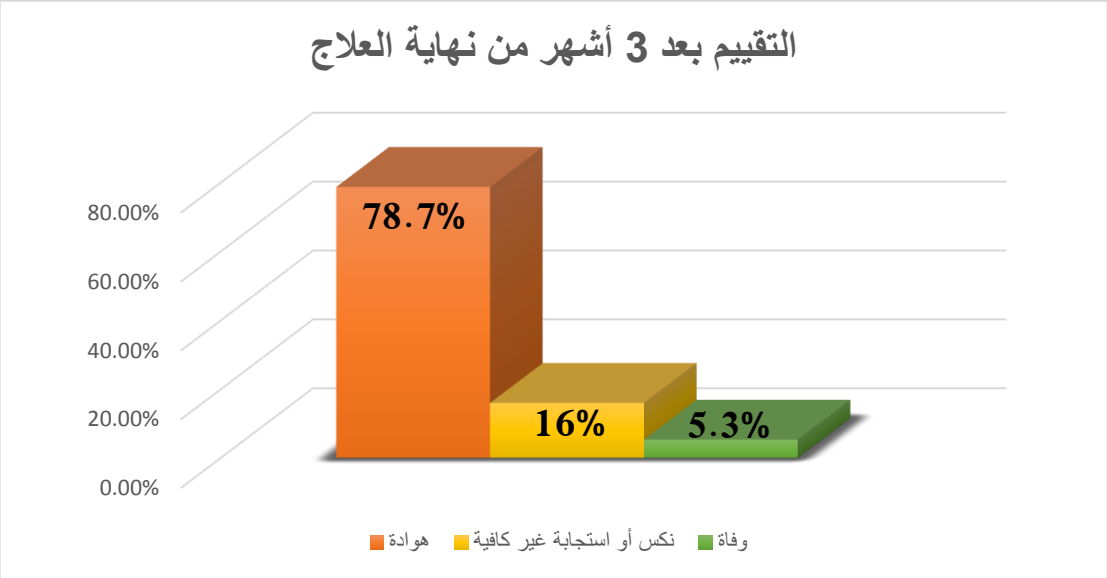
13. توزع العينة حسب التقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج:

تمّ تقييم الاستجابة عند 75/71 مريضاً بعد 3 أشهر من نهاية العلاج بسبب وفاة 4 مرضى (5.3%) وكان سبب الوفاة ذات رئة في 3 مرضى ومريض توفي بسبب صمة رئوية، تحققت الهوادة عند 59 مريضاً (78%)، واستجابة غير كافية أو نكس عند 12 مريضاً (16%). (الجدول رقم 18، المخطط رقم 14)

فكانت EFS (78%)، وOS (94.7%). (الجدول رقم 19 والمخطط رقم 15)

	العدد	النسبة
هوادة	59	%78.7
نكس أو استجابة غير كافية	12	%16
وفاة	4	%5.3
المجموع	75	%100

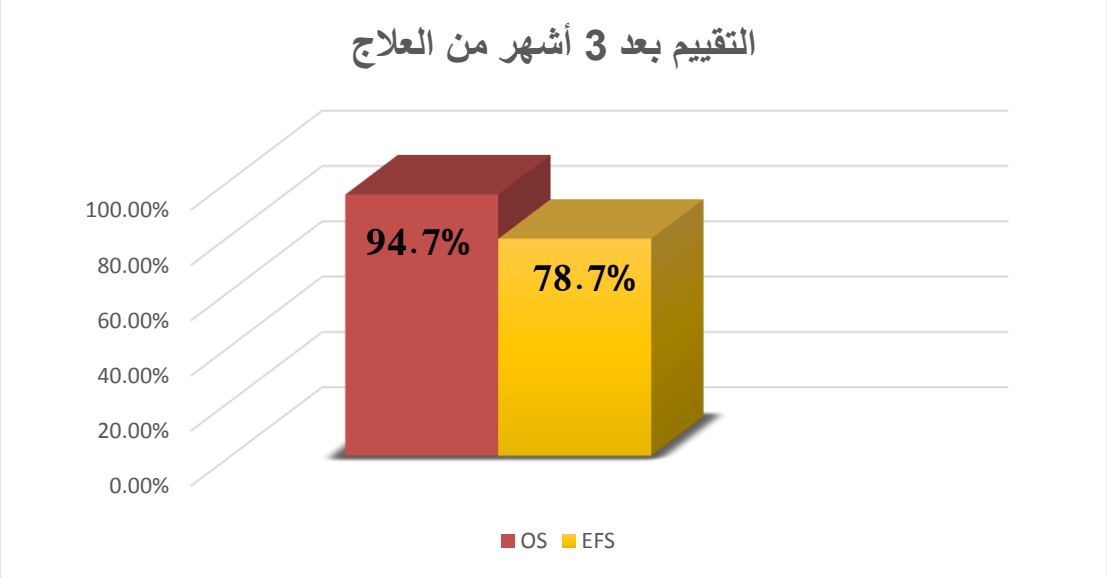
الجدول رقم 18: النسبة المئوية لتقييم استجابة المرضى بعد 3 أشهر من نهاية العلاج



المخطط رقم 14: النسبة المئوية لتقييم استجابة المرضى بعد 3 أشهر من نهاية العلاج

بعد 3 أشهر من نهاية العلاج	العدد	النسبة
فترة البقيا الحرة من المرض EFS	59	%78.7
البقيا الكلية OS	71	%94.7

الجدول رقم 19: نسبة البقيا الحرة من المرض والبقيا الكلية في العينة بعد 3 أشهر من العلاج



المخطط رقم 15: النسبة المئوية للبقيا الكلية وفترة البقيا الحرة من المرض بعد 3 أشهر من العلاج

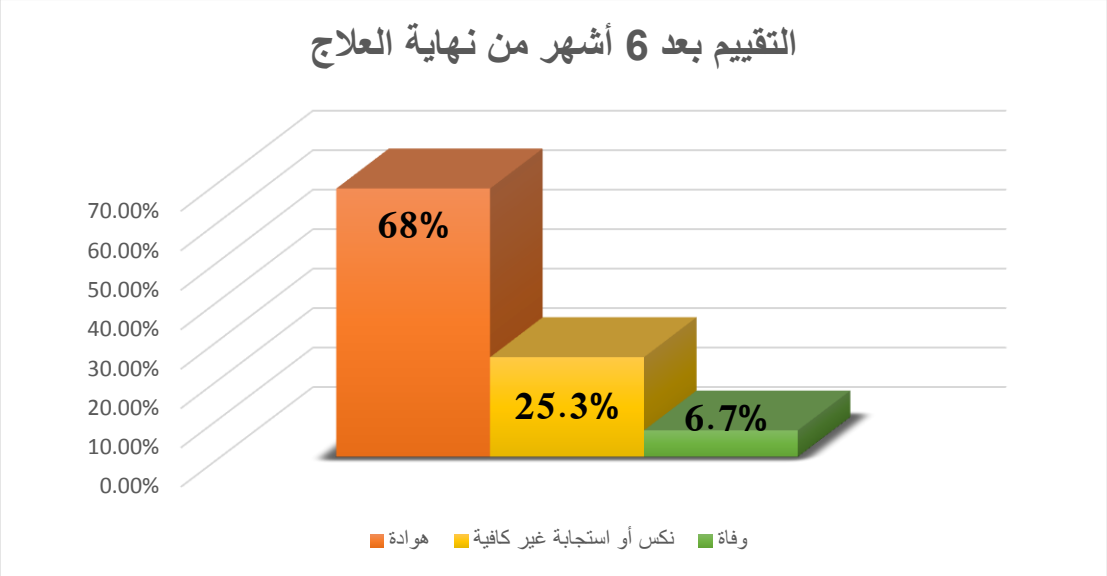
14. توزع العينة حسب التقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج:

تمّ تقييم الاستجابة عند 75/70 مريضاً بعد 6 أشهر من نهاية العلاج بسبب وفاة 5 مرضى (6.7%) وكان سبب الوفاة في المريض الخامس قصور كلوي حاد، تحققت الهوادة عند 51 مريضاً (68%)، واستجابة غير كافية أو نكس عند 19 مريضاً (25.3%). (الجدول رقم 20، المخطط رقم 16)

فكانت EFS (68%)، وOS (93.3 %). (الجدول رقم 21 والمخطط رقم 17)

	العدد	النسبة
هوادة	51	%68
نكس أو استجابة غير كافية	19	%25.3
وفاة	5	%6.7
المجموع	75	%100

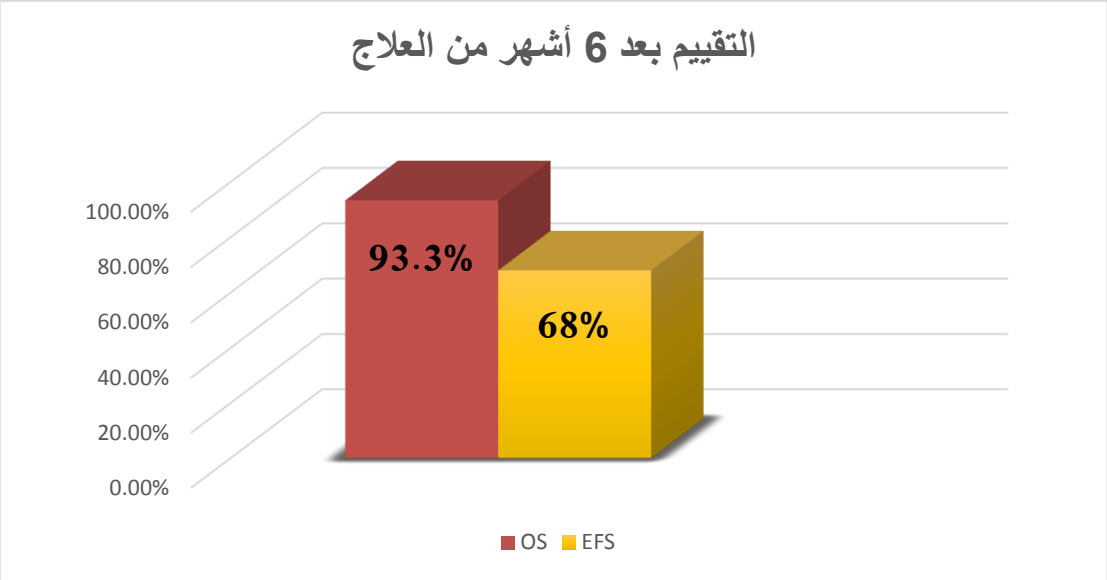
الجدول رقم 20 النسبة المئوية لتقييم استجابة المرضى بعد 6 أشهر من نهاية العلاج



المخطط رقم 16: النسبة المئوية لتقييم استجابة المرضى بعد 6 أشهر من نهاية العلاج

6أشهر بعد العلاج	العدد	النسبة
فترة البقيا الحرة من المرض EFS	51	%68
البقيا الكلية OS	70	%93.3

الجدول رقم 21: نسبة فترة البقيا الحرة من المرض في العينة بعد 6 أشهر من نهاية العلاج



المخطط رقم 17: النسبة المئوية للبقيا الكلية وفترة البقيا الحرة من المرض بعد 6 أشهر من نهاية العلاج

2.2. دراسة ارتباط مستوى فيتامين د مع المتغيرات:

1. مع الجنس:

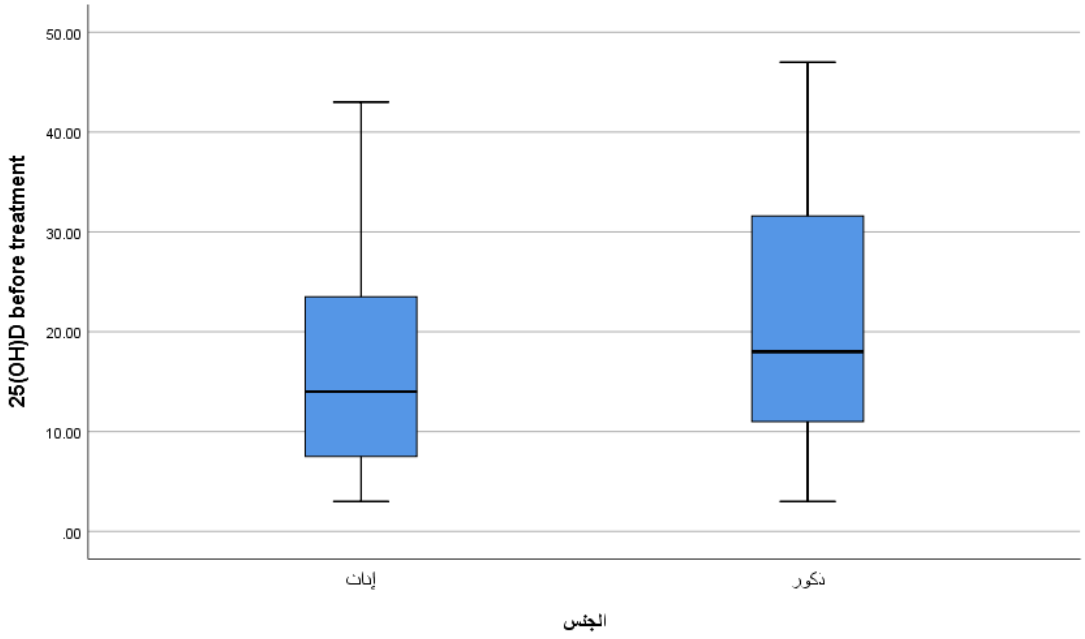
كان متوسط 25(OH)D عند الذكور (22.02 نغ/مل) أعلى منه عند الإناث (16.78 نغ/مل). (موضح بالجدول رقم 22 والمخطط رقم 18) بشكل مشابه لدراسة Hohaus.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	الجنس	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P
25OH D نغ/دل	ذكور	43	12.59 ± 22.02	0.067
	إناث	32	11.29 ± 16.78	

الجدول رقم 22: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب الجنس

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين الجنس ومستوى فيتامين د بشكل موافق لـ Hohaus (p =0.5)، ولكن تأكيد ذلك يحتاج إلى دراسة مسحية أكبر على أشخاص طبيعيين في المجتمع.



المخطط رقم 18: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب الجنس

2. مع العمر:

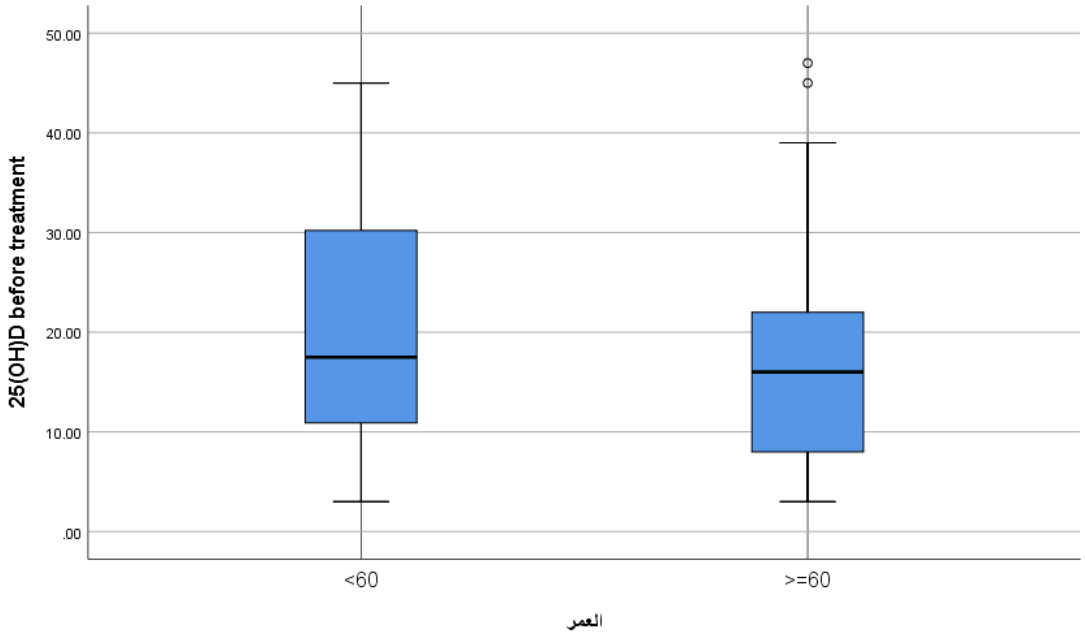
كان متوسط 25(OH)D عند المرضى ذوي العمر ≤ 60 (18.24) أقل منه عند المرضى الأصغر من 60 سنة (20.55). (الجدول رقم 23 والمخطط رقم 19)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	العمر/سنة	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P value
25OH D نغ/مل	60 ≤	25	12.88 ± 18.24	0.446
	60 >	50	11.99 ± 20.55	

الجدول رقم 23: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب العمر

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين العمر ومستوى فيتامين د، هذا يتوافق مع دراسة Hohaus (p = 0.8).



المخطط رقم 19: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب العمر

3. مع مشعر كتلة الجسم BMI:

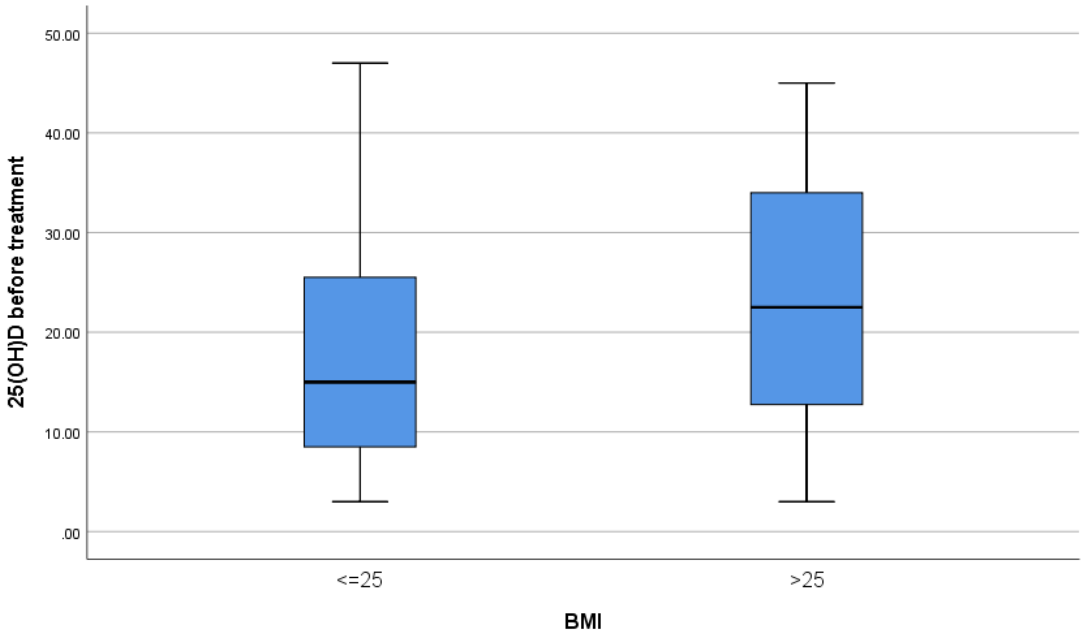
كان متوسط 25(OH)D عند المرضى البدينين (23.33) أعلى منه عند المرضى ذوي BMI ≥ 25 (17.66). (الجدول رقم 24 والمخطط رقم 20) وذلك بشكل معاكس لدراسة Hohaus حيث كان متوسط عيار الفيتامين د أقل عند المرضى البدينين.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	BMI(كغ/م^2)	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P value
25OH D نغ/مل	25 ≥	47	11.60 ± 17.66	0.052
	25 <	28	12.71 ± 23.33	

الجدول رقم24 : الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب مشعر كتلة الجسم

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين BMI ومستوى فيتامين د، بشكل مخالف لدراسة Hohaus (p =0.05).



المخطط رقم 20: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب مشعر كتلة الجسم

4. مع LDH:

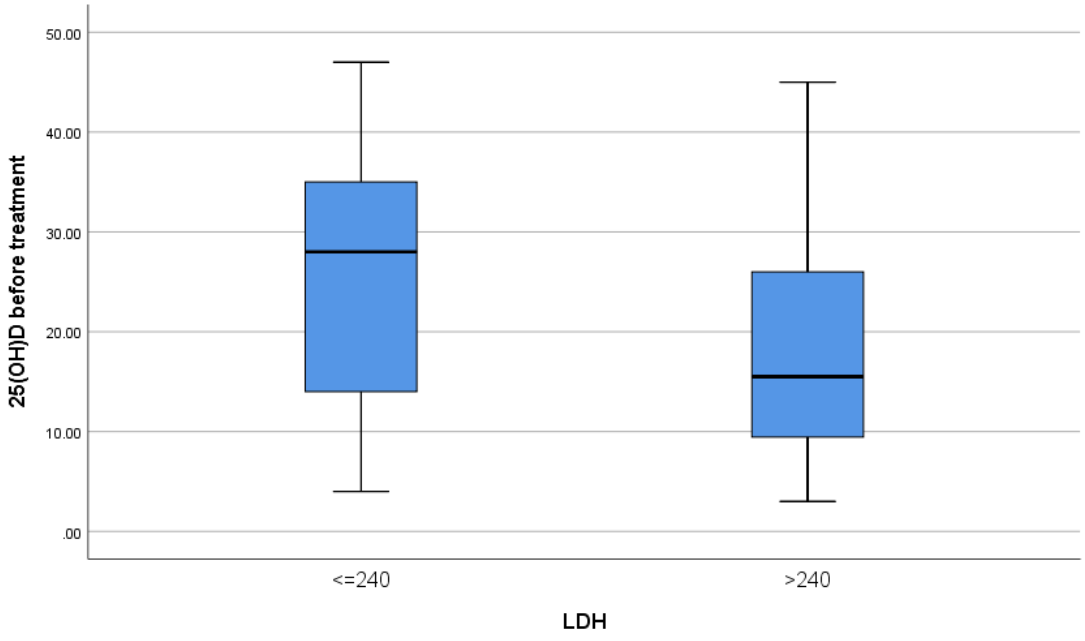
كان متوسط 25(OH)D عند المرضى ذوي LDH ≥ 240 (25.47) أعلى منه عند المرضى ذوي LDH < 240 (17.85). (الجدول رقم 25 والمخطط رقم 21)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	LDH(وحدة/ل)	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P value
25OH D نغ/م^2	240 ≥	19	13.60 ± 25.47	0.018
	240 >	56	11.25 ± 17.85	

الجدول رقم 25: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار LDH المصل

وبالتالي يوجد ارتباط بين LDH ومستوى فيتامين د حيث ينخفض فيتامين د عند المرضى الذين يرتفع عندهم الـ LDH، يتوافق ذلك مع دراسة المقارنة Hohaus (p = 0.0007). ولكن يبقى سبب هذا الارتباط غير مفهوم.



المخطط رقم 21: الفرق بين متوسط عيار لفيتامين د حسب عيار LDH المصل

5. مع Hb:

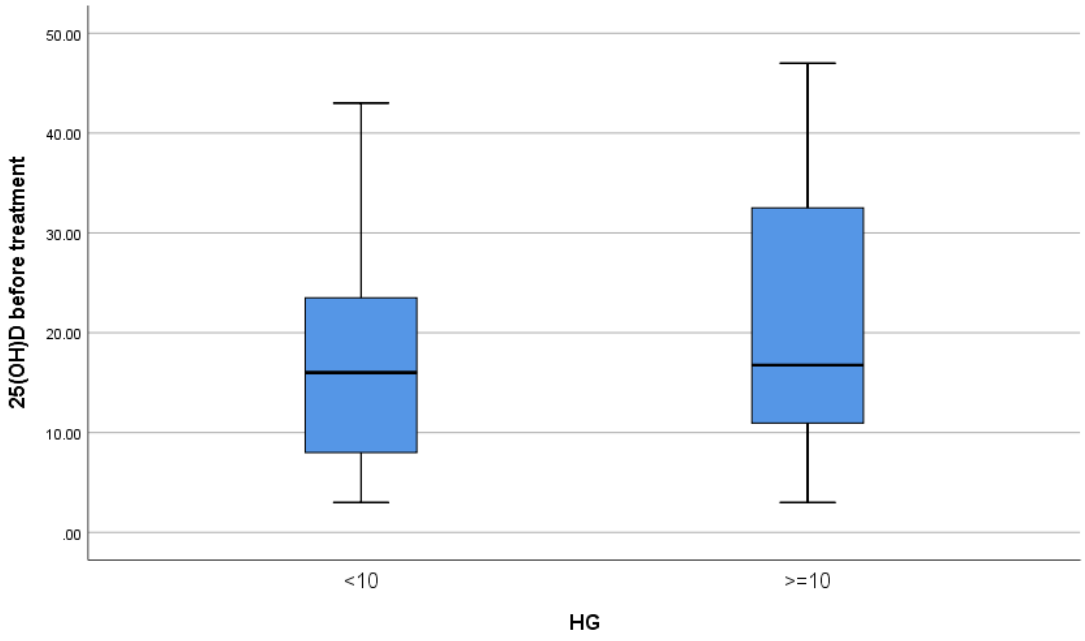
كان متوسط 25(OH)D عند المرضى ذوي Hb < 10 (16.78) أقل منه عند المرضى ذوي Hb ≥ 10 (20.41). الجدول رقم 26 والمخطط رقم 22).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	Hb (غ/دل)	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P value
25OH D نغ/مل	10 >	19	11.36 ± 16.68	0.219
	10 ≤	56	12.48 ± 20.80	

الجدول رقم 26: : الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار الخضاب

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين الهيموغلوبين ومستوى فيتامين د، بشكل مخالف لدراسة Hohaus (p=0.01).



المخطط رقم 22: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار الخضاب

6. مع الألبومين ALB:

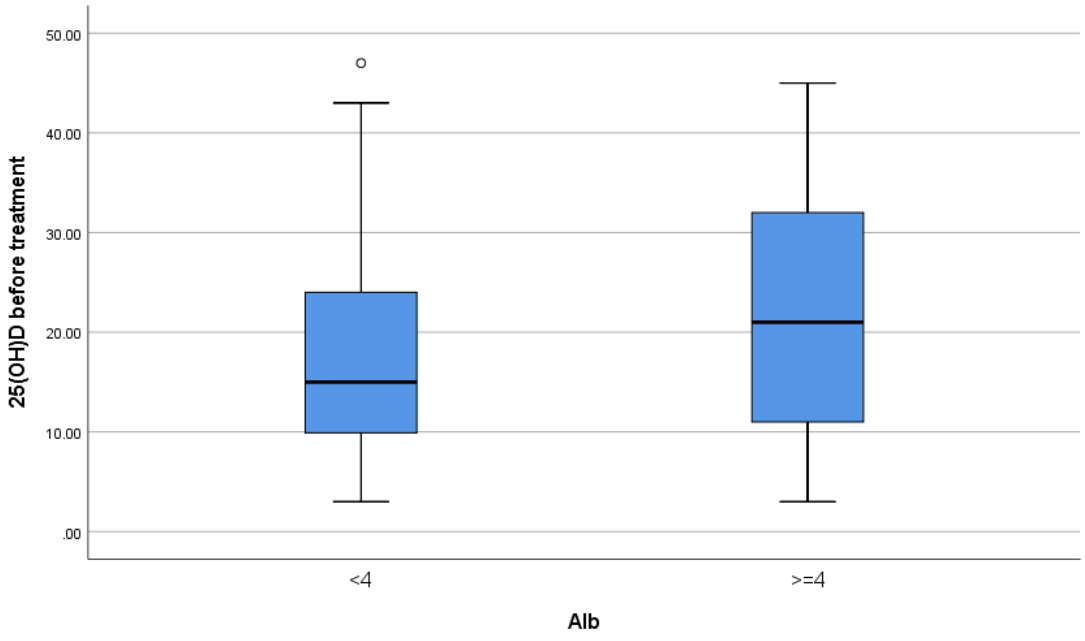
كان متوسط 25(OH)D عند المرضى ذوي ALB < 4 (17.96) أقل منه عند المرضى ذوي ALB ≥ 4 (21.21). (الجدول رقم 27 والمخطط رقم 23)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	Alb(غ/دل)	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P value
25OH D نغ/مل	< 4	33	12.6 ± 17.96	0.257
	≥ 4	42	12.29 ± 21.21	

الجدول رقم 27: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار ألبومين المصل

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين ALB ومستوى فيتامين د، بشكل مخالف لدراسة Hohaus (p=0.003). وتمّ ربط وجود هذه القيمة الاحصائية في الدراسة الإيطالية بوجود قصور بوظيفة الكبد غير معروفة مما يؤدي إلى نقص في إضافة جذر الهدروكسيل (Hydroxylation) إلى الفيتامين د، ويعتقد أن يكون بسياق الكحولية. قد يكون لنسبة الكحولية الأقل في بلادنا هذا الأثر في دراستنا وجميع المرضى لدينا كانو غير مصابين بالتهابات الكبد الفيروسية (شرط لإعطاء الريتوكسيماب) التي تكون في بلدنا أكثر شيوعاً.



المخطط رقم 23: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب عيار ألبومين المصل

7. مع وجود أعراض العامة B symptoms:

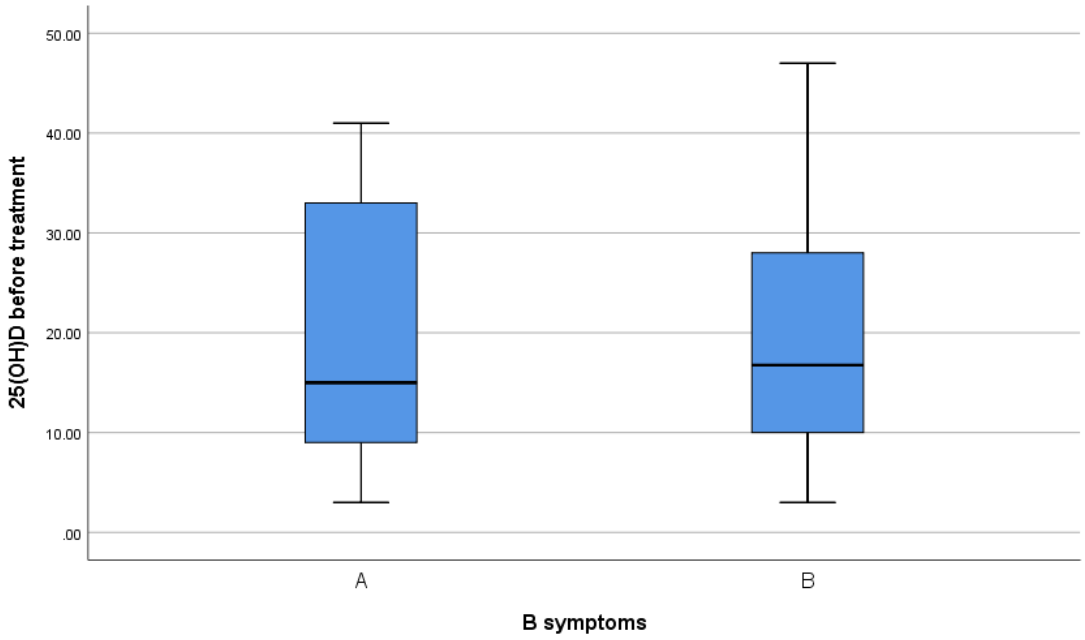
كان متوسط 25(OH)D عند المرضى بدون أعراض B symptoms B (19.61) أقل منه عند المرضى مع أعراض B symptoms (19.82). (الجدول رقم 28 والمخطط رقم 24)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	وجود B symptoms	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P value
25OH D	نعم	58	12.01 ± 19.82	0.949
	لا	17	13.46 ± 19.61	

الجدول رقم 28: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب وجود أعراض عامة أو غيابها

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين B symptoms ومستوى فيتامين د، بشكل مخالف لدراسة Hohaus (p=0.05).



المخطط رقم 24: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب وجود أعراض عامة أو غيابها

8. مع مرحلة المرض Stage:

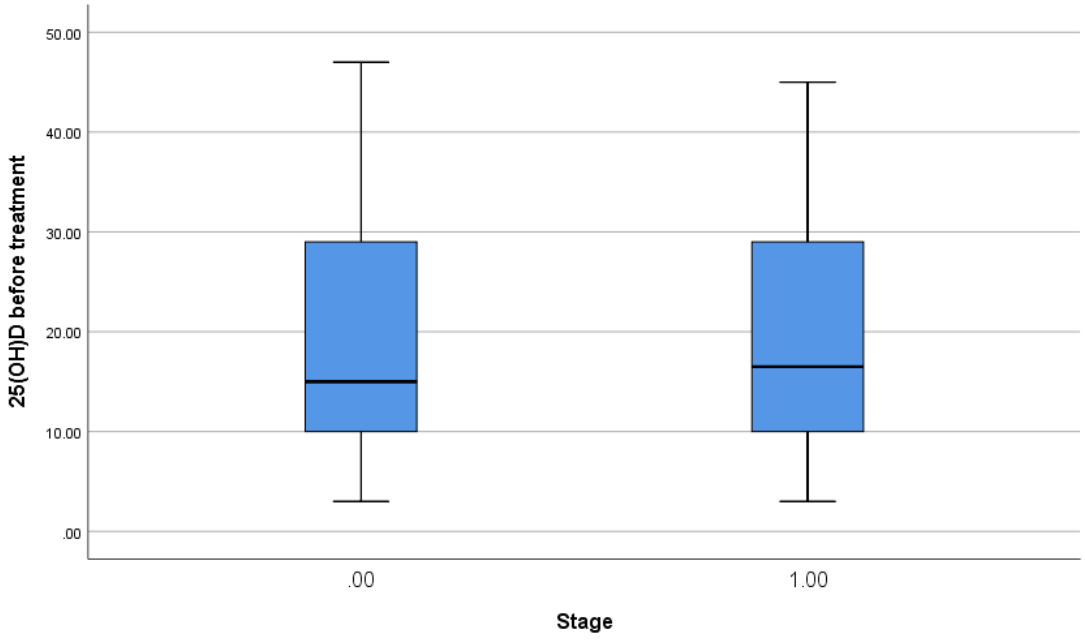
كان متوسط 25(OH)D عند مرضى المراحل الباكرة Stage I–II (19.84) أعلى منه عند مرضى المراحل المتقدمة Stage III–IV (19.74). (الجدول رقم 29 والمخطط رقم 25)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T–test:

	Stage	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P value
25OH D نغ/مل	I–II	30	12.79 ± 19.84	0.970
	III–IV	45	12.04 ± 19.74	

الجدول رقم 29: الفرق بين عيار الفيتامين د حسب المرحلة السريرية للمرض

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين مرحلة المرض ومستوى فيتامين د، وهذا يتوافق مع دراسة Hohaus (p=0.5).



المخطط رقم 25: الفرق بين عيار الفيتامين د حسب المرحلة السريرية للمرض

9. مع الحالة الأدائية ECOG:

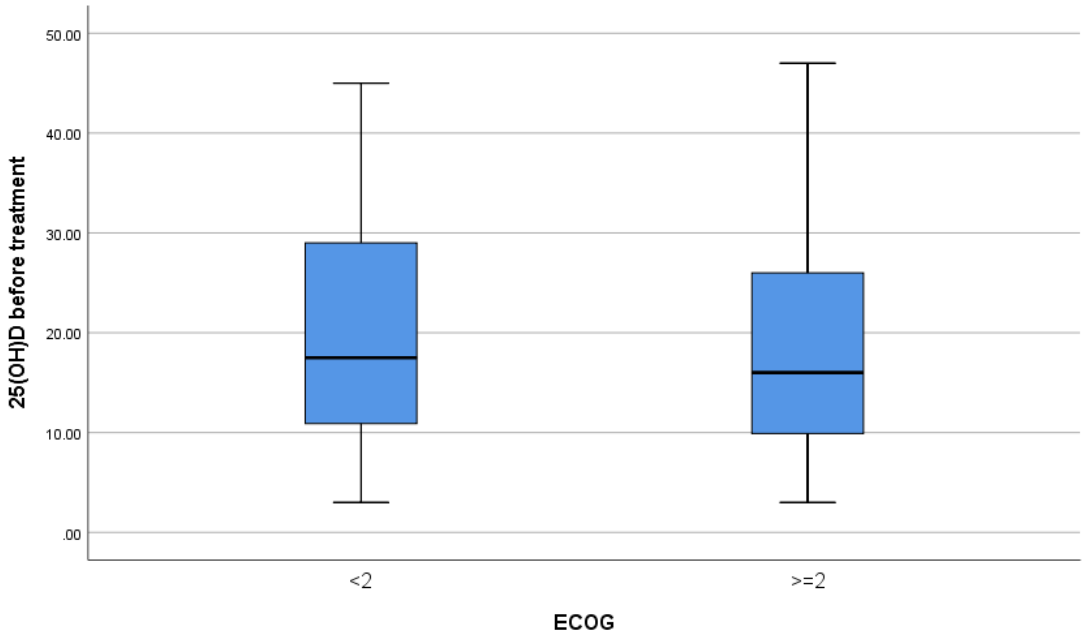
كان متوسط 25(OH)D عند المرضى بحالة عامة جيدة ECOG < 2 (19.76) أقل منه عند المرضى بحالة عامة متوسطة إلى سيئة ECOG ≥ 2 (19.84). (الجدول رقم 30 والمخطط رقم 26)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار T-test:

	ECOG	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P value
25OH D نغ/مل	2 >	54	11.94 ± 19.76	0.978
	2 ≤	21	13.35 ± 19.84	

الجدول رقم 30: الفرق بين متوسط الفيتامين د حسب الحالة الأدائية ECOG

وبالتالي لا يوجد ارتباط بين الحالة الأدائية ومستوى فيتامين د، على عكس دراسة Hohaus (p=0.002).



المخطط رقم 26: الفرق بين متوسط الفيتامين د حسب الحالة الأدائية ECOG

10. مع مشعر الإنذار الدولي NCCN-IPI:

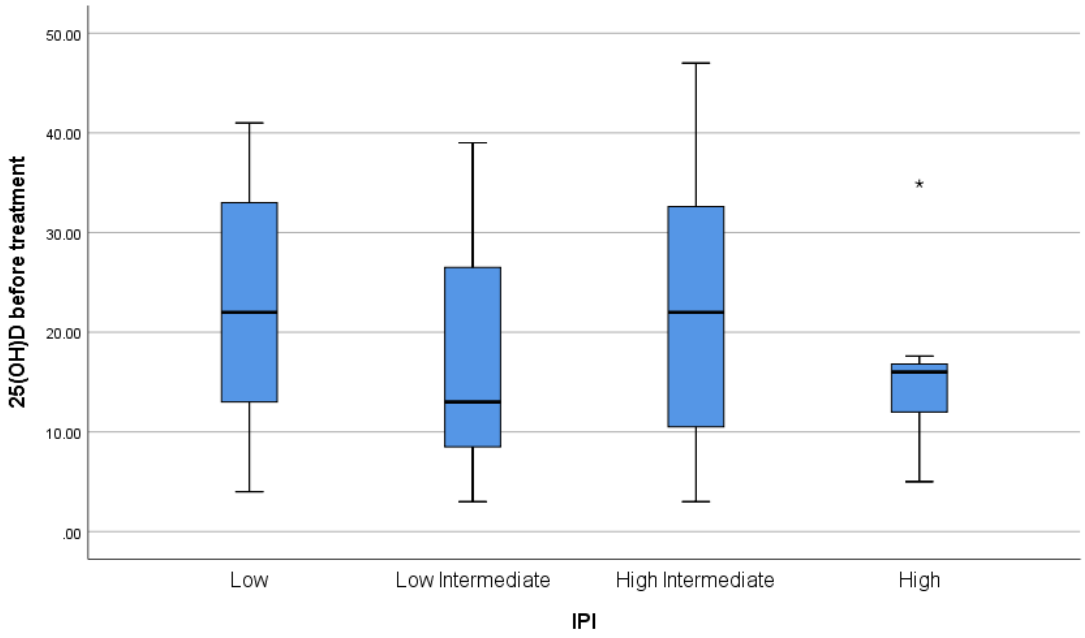
كان متوسط فيتامين د حسب مجموعات الخطورة وفق IPI كالآتي: (الجدول رقم 31 والمخطط رقم 27)

	IPI	العدد	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	P value
25OH D نغ/مل	Low 0-1	13	12.63 ± 22.77	0.238
	Low intermediate 2-3	36	11.45 ± 17.50	
	High intermediate 4-5	19	14.28 ± 23.37	
	High 6-7	7	9.52 ± 16.21	

الجدول رقم 31: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب مجموعات الخطورة وفق مشعر الإنذار الدولي NCCN IPI

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروق تم إجراء اختبار One Way ANOVA

لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعات، موافقاً لدراسة Hohaus (p=0.1).



المخطط رقم 27: الفرق بين متوسط عيار الفيتامين د حسب مجموعات الخطورة وفق مشعر الإنذار الدولي NCCN IPI

3.2. دراسة ارتباط EFS بعد 6 أشهر من العلاج مع مرحلة المرض Stage:

كانت نسبة EFS بعد 6 أشهر من العلاج بغض النظر عن مستوى الفيتامين د عند مرضى المراحل الباكرة Stage I–II (83.3%) أعلى منها عند مرضى المراحل المتقدمة Stage III–IV (57.8%).

(الجدول رقم 32 والمخطط رقم 28)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi-square:

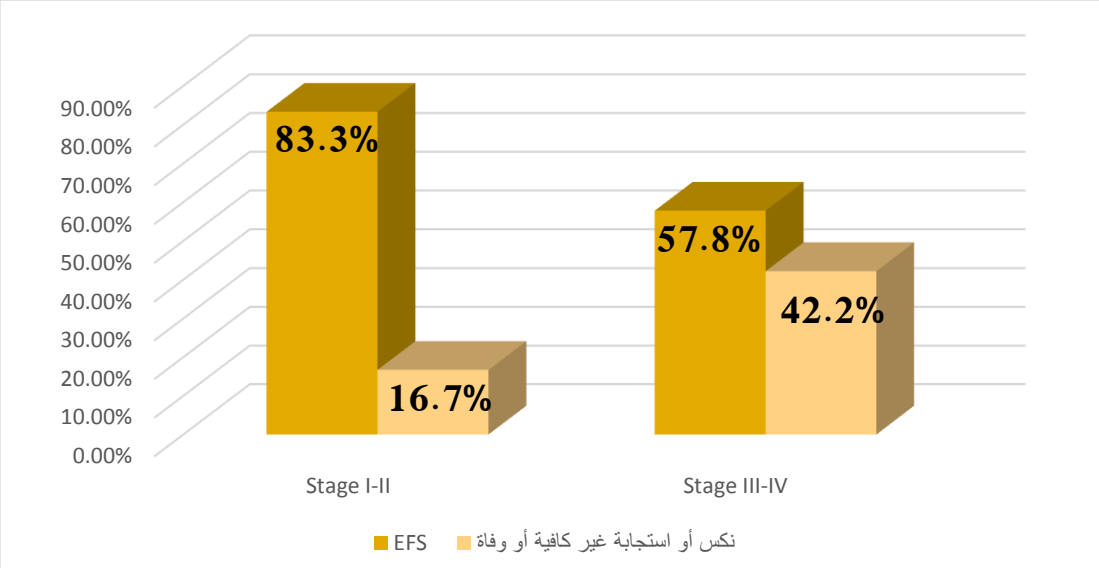
	التقييم بعد 6 أشهر		المجموع	P value
	EFS	نكس أو وفاة		
مرحلة المرض Stage I–II	(%83.3) 25	(%16.7) 5	(%100) 30	0.02
مرحلة المرض Stage III–IV	(%57.8) 26	(%42.2) 19	(%100) 45	
المجموع	51	24	75	

الجدول رقم32 : الفرق بين نسبة EFS بعد 6أشهر من العلاج حسب مرحلة المرض عند الوضع التشخيص

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً، حيث تزداد نسبة EFS في المراحل المحدودة عنها في المرحل المتقدمة من المرض

Hazard Ratio = 1.4

أي تزداد احتمالية الـ EFS 1.4 ضعف عند مرضى Stage I–II مقارنة بمرضى Stage III–IV.



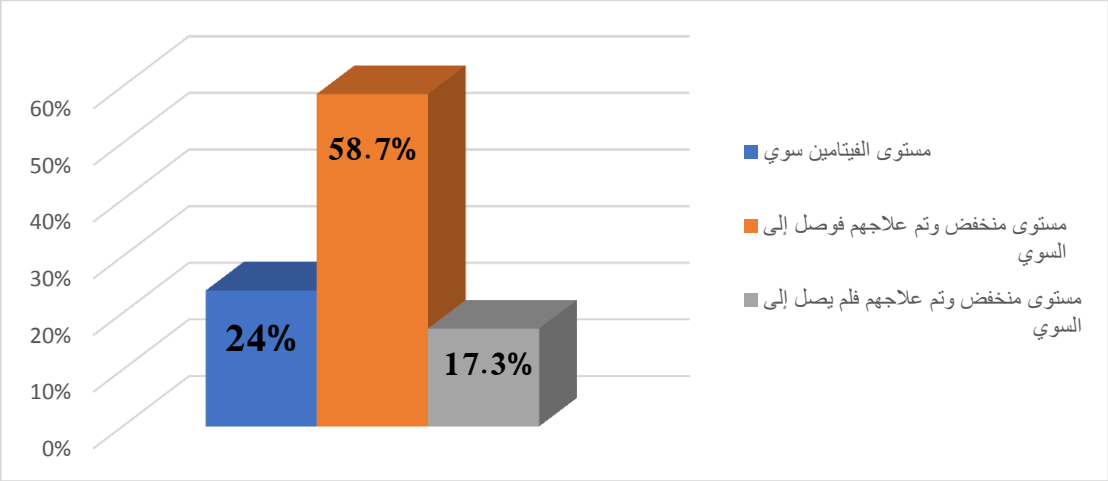
المخطط رقم 28 :الفرق بين نسبة EFS بعد 6أشهر من العلاج حسب Stage عند الوضع التشخيص

4.2. دراسة تأثير تصحيح المستوى المصلي للفيتامين د على EFS وOS:

تمّ تقسيم العينة إلى 3 مجموعات: (الجدول رقم 33 والمخطط رقم 29)

المجموعة	الوصف	العدد	النسبة
1	مستوى فيتامين د لديهم سوي (≤ 30)	18	%24
2	مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج	44	%58.7
3	مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج	13	%17.3

الجدول رقم 33: توزع عينة البحث وفقاً لمستوى الفيتامين د قبل وبعد التعويض



المخطط رقم 29: توزع عينة البحث وفقاً لمستوى الفيتامين د قبل وبعد التعويض

وتمت المقارنة بين المجموعتين 2 و3 وبين المجموعتين 1 و2 من حيث EFS وOS بعد العلاج بثلاثة أشهر وستة أشهر.

والمقارنة بين مجموع المرضى مع مستوى فيتامين د طبيعي (مرضى المجموعتين 1و2) مع المجموعة 3 من حيث EFS وOS بعد العلاج بـ 6 أشهر فكانت النتائج كالآتي:

1. المقارنة بين المجموعتين 2 و3 بالنسبة إلى EFS بعد ثلاثة أشهر من نهاية العلاج:

كانت نسبة EFS عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي من فيتامين د بعد العلاج بثلاثة أشهر (95.1%) أعلى منها عند المرضى الذين لم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج (37.5%).

(الجدول رقم 34 والمخطط رقم 30)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi-square:

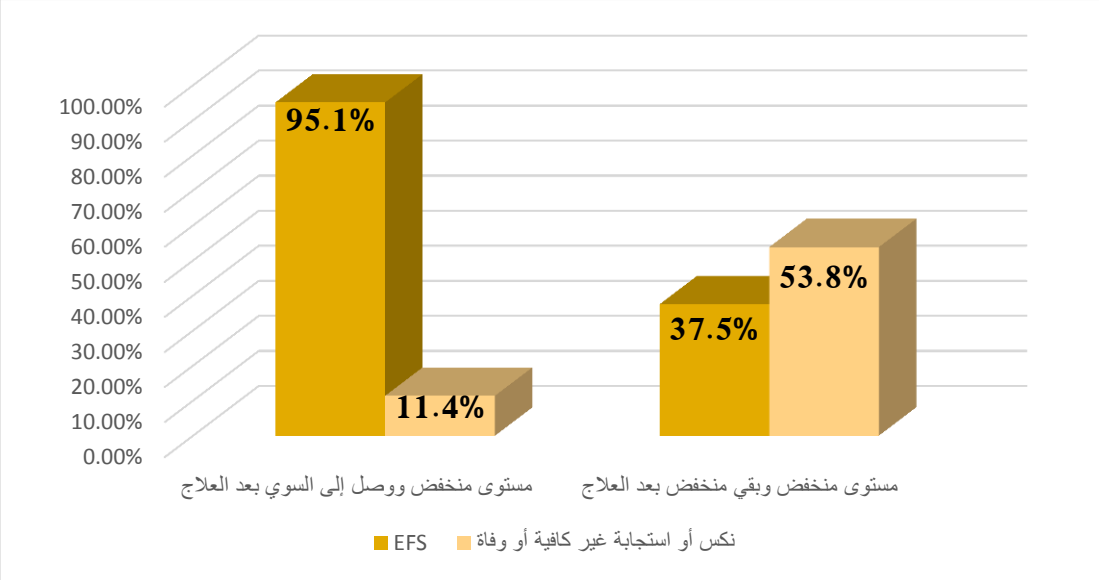
	التقييم بعد 3 أشهر		المجموع	P value
	EFS	نكس أو وفاة		
المجموعة 2	39 (95.1%)	5 (11.4%)	44 (100%)	0.0009
المجموعة 3	6 (37.5%)	7 (53.8%)	13 (100%)	
المجموع	45	12	57	

الجدول رقم 34: فرق EFS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج.

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً، حيث أن الوصول إلى المستوى السوي من فيتامين د زاد من نسبة فترة البقيا الحرة من المرض

Hazard Ratio = 1.9

أي تزداد احتمالية EFS بعد 3 أشهر من نهاية العلاج 1.9 ضعفاً عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج مقارنة بالمرضى الذين لم يصلوا إلى المستوى السوي.



المخطط رقم 30: فرق EFS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من العلاج.

2. المقارنة بين المجموعتين 2 و3 بالنسبة إلى OS بعد ثلاثة أشهرمن نهاية العلاج:

كانت نسبة OS عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي من فيتامين د بعد العلاج بثلاثة أشهر (97.7%) أعلى منها عند المرضى الذين لم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج (84.6%).
(الجدول رقم 35 والمخطط رقم 31)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test:

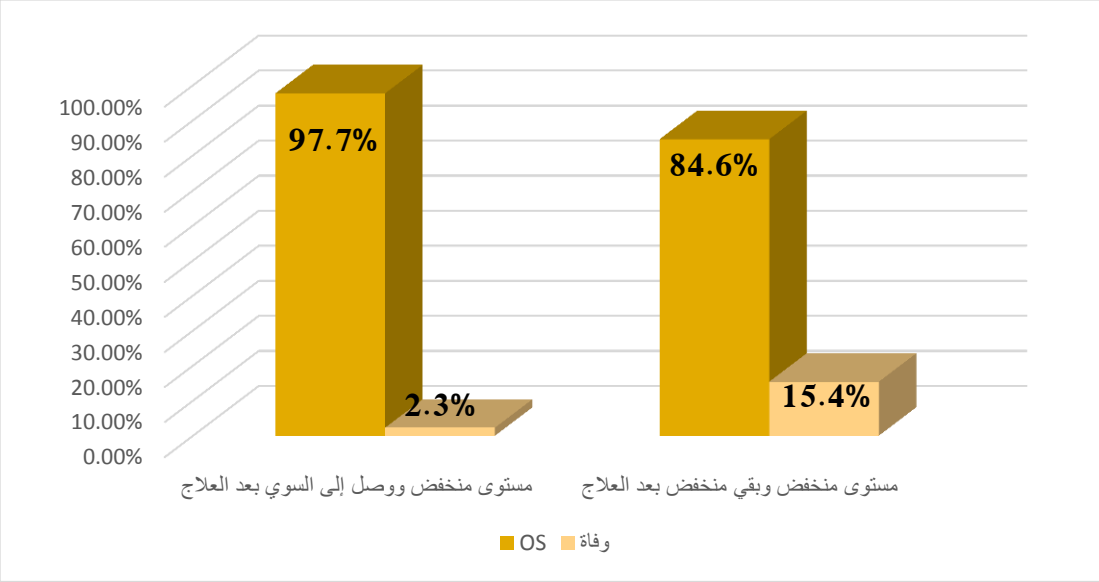
	التقييم بعد 3 أشهر		المجموع	P value
	OS	وفاة		
المجموعة 2	(%97.7) 43	(%2.3) 1	(%100) 44	0.127
المجموعة 3	(%84.6) 11	(%15.4) 2	(%100) 13	
المجموع	54	3	57	

الجدول رقم35 : فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً.

Hazard Ratio = 1.2

أي تزداد احتمالية OS بعد 3 أشهر من العلاج 1.2 ضعفاً عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج مقارنة بالمرضى الذين لم يصلوا إلى المستوى السوي.



المخطط رقم 31: : فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من العلاج.

3. المقارنة بين المجموعتين 2 و3 بالنسبة إلى EFS بعد 6 أشهر من نهاية العلاج:

كانت نسبة EFS عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي من فيتامين د بعد العلاج بستة أشهر (81.8%) أعلى منها عند المرضى الذين لم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج (23.1%). (الجدول رقم 36 والمخطط رقم 32)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test:

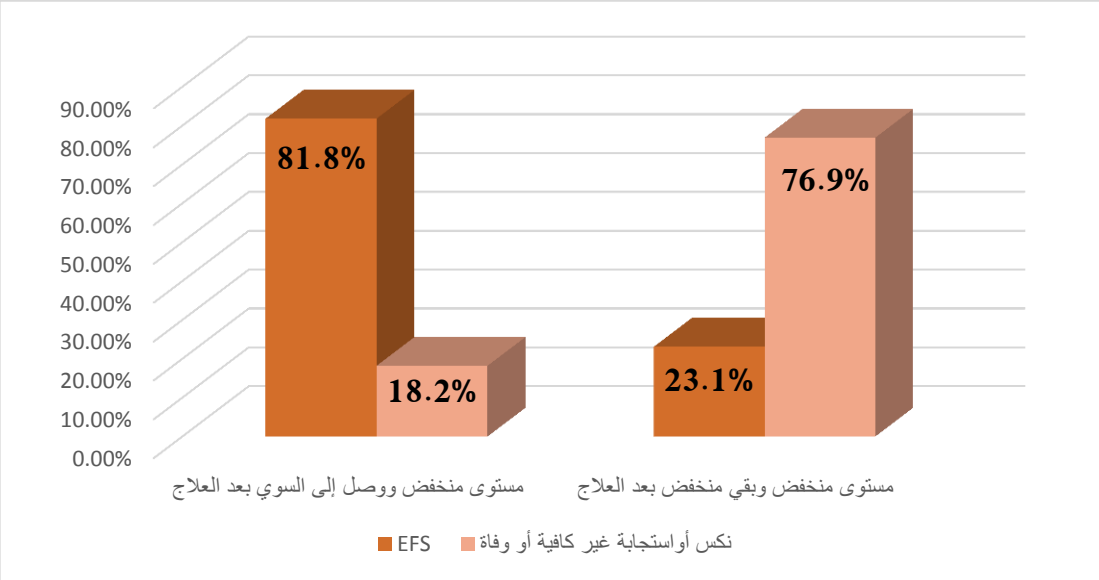
	التقييم بعد 6 أشهر		المجموع	P valu
	EFS	نكس أو وفاة		
المجموعة 2	(%81.8) 36	(%18.2) 8	(%100) 44	0.0002
المجموعة 3	(%23.1) 3	(%76.9) 10	(%100) 13	
المجموع	39	18	57	

الجدول رقم 36: فرق EFS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج.

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً، حيث أن الوصول إلى المستوى السوي من فيتامين د زاد من نسبة البقيا الحرة من المرض.

3.5 = Hazard Ratio

أي تزداد احتمالية EFS بعد 6 أشهر من العلاج 3.5 ضعفاً عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج مقارنة بالمرضى الذين لم يصلوا إلى المستوى السوي.



المخطط رقم 32: فرق EFS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج.

4. المقارنة بين المجموعتين 2 و3 بالنسبة إلى OS بعد ستة أشهر من نهاية العلاج:

كانت نسبة OS عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي من فيتامين د بعد العلاج بستة أشهر (97.7%) أعلى منها عند المرضى الذين لم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج (75%).
(الجدول رقم 37 والمخطط رقم 33)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test:

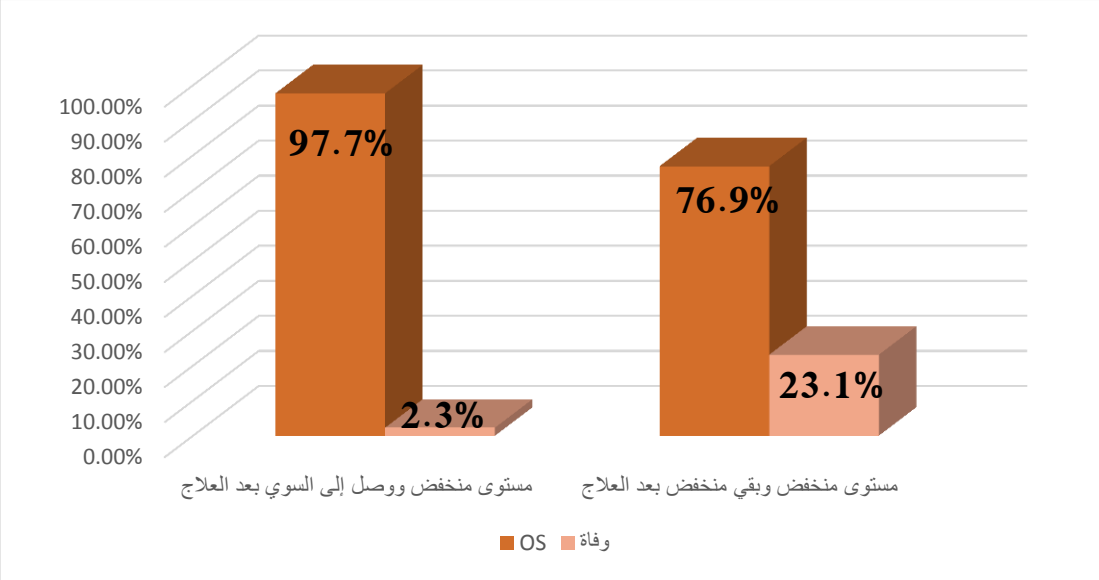
	التقييم بعد 6 أشهر		المجموع	P value
	OS	وفاة		
المجموعة 2	43 (100%)	1 (2.3%)	44 (100%)	0.032
المجموعة 3	10 (76.9%)	3 (23.1%)	13 (100%)	
المجموع	53	4	57	

الجدول رقم 37: : فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد6 أشهر من نهاية العلاج.

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً، حيث أن الوصول إلى المستوى السوي من فيتامين د زاد من نسبة البقيا الكلية.

Hazard Ratio = 1.3

أي تزداد احتمالية البقيا الكلية OS بعد 6 أشهر من العلاج 1.3 ضعفاً عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج مقارنة بالمرضى الذين لم يصلوا إلى المستوى السوي.



المخطط رقم 33: فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج ومجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فلم يصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد6 أشهر من نهاية العلاج

5. المقارنة بين المجموعتين 1 و2 بالنسبة إلى EFS بعد ثلاثة أشهر:

كانت نسبة EFS عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي من فيتامين د بعد العلاج بثلاثة أشهر (77.8%) أعلى منها عند المرضى الذين كان مستوى فيتامين لديهم سوياً منذ البداية (88.6%).

(الجدول رقم 38 والمخطط رقم 34)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test:

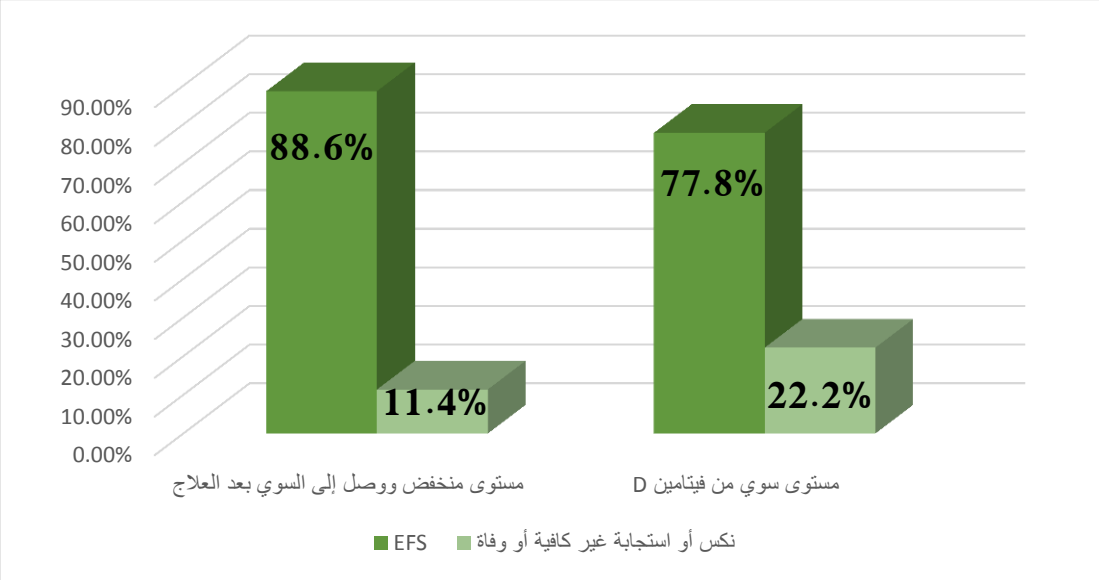
	التقييم بعد 3 أشهر		المجموع	P value
	EFS	نكس أو وفاة		
المجموعة 1	(%77.8) 14	(%22.2) 4	(%100) 18	0.427
المجموعة 2	(%88.6) 39	(%11.4) 5	(%100) 44	
المجموع	53	6	62	

الجدول رقم 38: فرق نسبة EFS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً.

Hazard Ratio = 1

أي تتساوى احتمالية EFS بعد 3 أشهر من العلاج عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج والمرضى الذين كان مستوى الفيتامين لديهم سوياً قبل العلاج.



المخطط رقم 34: فرق نسبة EFS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج

6. المقارنة بين المجموعتين 1 و2 بالنسبة إلى OS بعد ثلاثة أشهر:

كانت نسبة OS عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي من فيتامين د بعد العلاج بثلاثة أشهر (97.7%) أعلى منها عند المرضى الذين كان مستوى فيتامين لديهم سوياً منذ البداية (94.4%).
(الجدول رقم 39 والمخطط رقم 35)

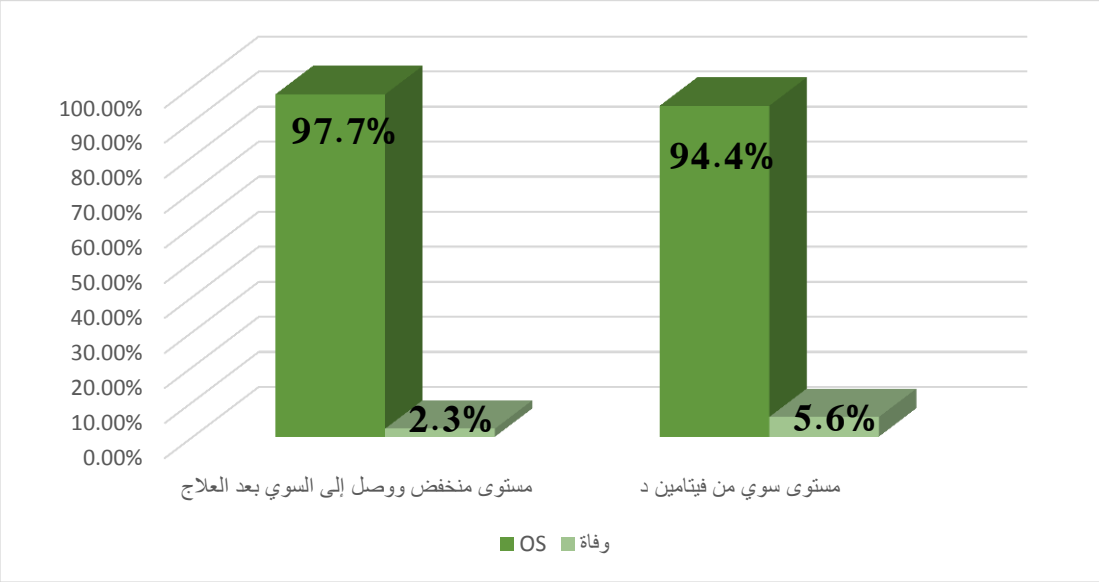
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test:

	التقييم بعد 3 أشهر		المجموع	P value
	OS	وفاة		
المجموعة 1	(%94.4) 17	(%5.6) 1	(%100) 18	0.5
المجموعة 2	(%97.7) 43	(%2.3) 1	(%100) 44	
المجموع	60	2	62	

الجدول رقم39 : فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3أشهر من نهاية العلاج

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً

Hazard Ratio = 0.97 أي أنّ الاحتمالية متساوية بين المجموعتين.



المخطط رقم 35: فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 3 أشهر من نهاية العلاج

7. المقارنة بين المجموعتين 1 و2 بالنسبة إلى EFS بعد ستة أشهر من نهاية العلاج:

كانت نسبة EFS عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي من فيتامين د بعد العلاج بستة أشهر (87.8%) أعلى منها عند المرضى الذين كان مستوى فيتامين لديهم سوياً منذ البداية (66.7%).

(الجدول رقم 40 والمخطط رقم 36)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Chi-square:

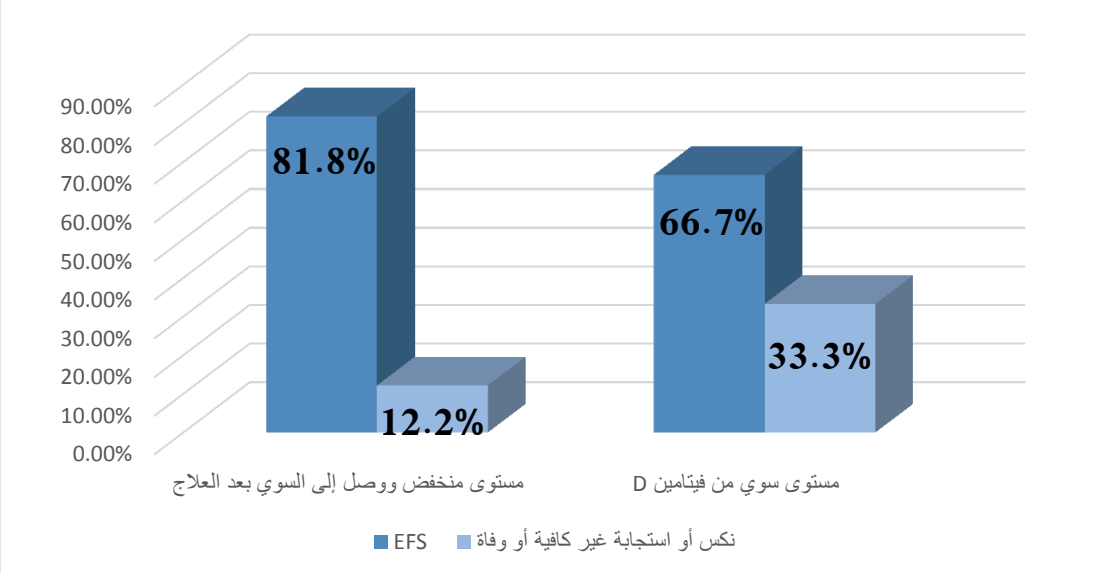
	التقييم بعد 6 أشهر		المجموع	P value
	EFS	نكس أو وفاة		
المجموعة 1	(%66.7) 12	(%33.3) 6	(%100) 18	0.195
المجموعة 2	(%81.8) 36	(%18.2) 8	(%100) 44	
المجموع	48	14	62	

الجدول رقم 40: فرق نسبة EFS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً.

Hazard Ratio = 0.81

أي احتمالية EFS بعد 6 أشهر من نهاية العلاج أقل بمعدل 0.8 عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي بعد العلاج مقارنة بالمرضى الذين كان مستوى الفيتامين لديهم سوياً قبل العلاج.



المخطط رقم 36: فرق نسبة EFS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج

8. المقارنة بين المجموعتين 1 و2 بالنسبة إلى OS بعد ستة أشهر:

كانت نسبة OS عند المرضى الذين وصلوا إلى المستوى السوي من فيتامين د بعد العلاج بستة أشهر (97.7%) أعلى منها عند المرضى الذين كان مستوى فيتامين د لديهم سوياً منذ البداية (94.4%).

(الجدول رقم 41 والمخطط رقم 37)

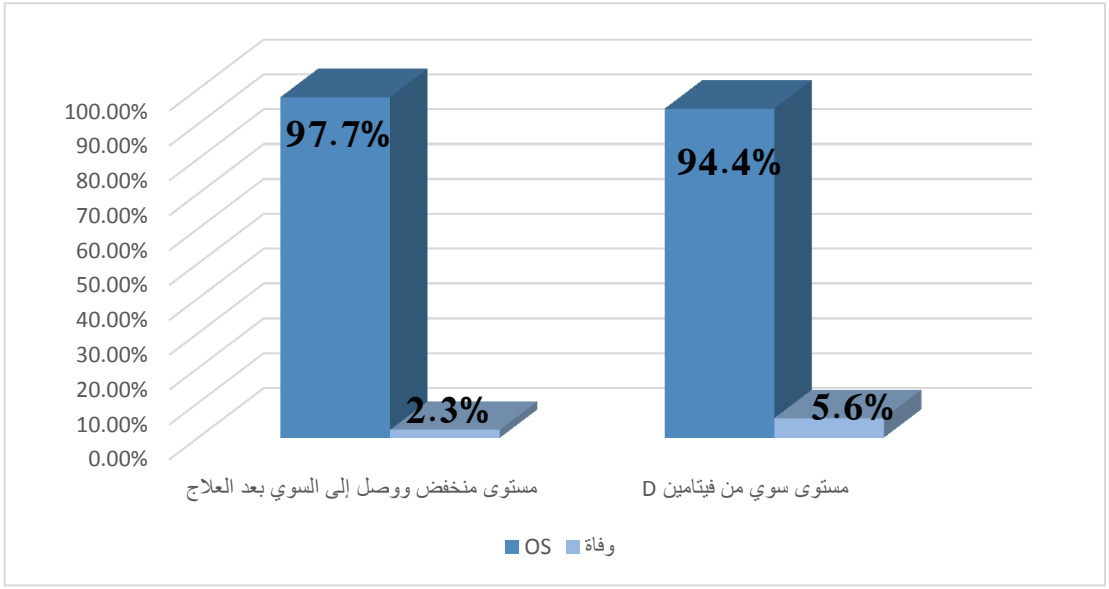
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test:

	التقييم بعد 6 أشهر		المجموع	P value
	OS	وفاة		
المجموعة 1	(%94.4) 17	(%5.6) 1	(%100) 18	0.5
المجموعة 2	(%97.7) 43	(%2.3) 1	(%100) 41	
المجموع	60	2	62	

الجدول رقم 41: فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج

وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً.

Hazard Ratio = 0.96 أي أنّ الاحتمالية متساوية بين المجموعتين.



المخطط رقم 37: فرق نسبة OS بين مجموعة مستوى فيتامين د لديهم سوي و مجموعة مستوى الفيتامين د منخفض قبل العلاج وتم علاجهم فوصل إلى المستوى السوي بعد العلاج وذلك بالتقييم بعد 6 أشهر من نهاية العلاج

9. مقارنة مرضى المجموعتين 1و2 مع المجموعة 3 من حيث EFS بعد العلاج بـ 6 أشهر:

كانت نسبة EFS بعد العلاج بستة أشهر عند المرضى الذين كان عيار فيتامين د لديهم ≤ 30 بعد المعالجة المعيضة للفيتامين د مع المرضى مع مستوى د طبيعي منذ البداية (78.7%) أعلى منها عند المرضى الذين بقي مستوى الفيتامين د لديهم منخفضاً < 30 (21.4%).

(الجدول رقم 42 والمخطط رقم 38)

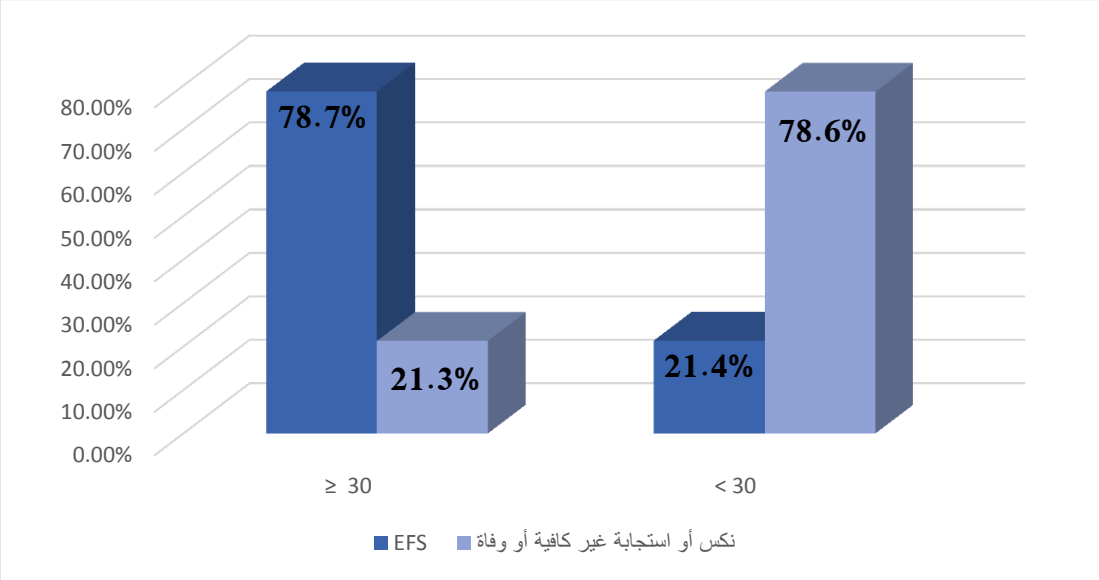
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test:

عيار فيتامين D قبل العلاج	التقييم بعد 6 أشهر		المجموع	P value
	EFS	نكس أو استجابة غير كافية أو وفاة		
≤ 30	(%78.7) 48	(21.3) 13	(%100) 61	0.0001
> 30	(21.4) 3	(78.6) 11	(%100) 14	
المجموع	51	24	75	

الجدول رقم 42: الفرق بين نسبة EFS حسب عيار الفيتامين د بعد التعويض

يوجد فرق هام إحصائياً.

Hazard Ratio = 3.7 أي تزداد احتمالية EFS 3.7 ضعفاً عند المرضى الذين كان عيار الفيتامين د لديهم طبيعي ≤ 30 مقارنة بالمرضى الذين كان عيار الفيتامين د لديهم منخفضاً < 30.



المخطط رقم 38: الفرق بين نسبة EFS بعد العلاج بـ6 أشهر حسب عيار الفيتامين د بعد التعويض

10. مقارنة مرضى المجموعتين 1و2 مع المجموعة 3 من حيث OS بعد العلاج بـ 6 أشهر:

كانت نسبة OS بعد العلاج بستة أشهر عند المرضى الذين كان عيار فيتامين د لديهم ≤ 30 بعد المعالجة المعيضة للفيتامين د مع المرضى مع مستوى د طبيعي منذ البداية (96.8%) أعلى منها عند المرضى الذين بقي مستوى الفيتامين د لديهم منخفضاً < 30 (76.9%).

(الجدول رقم 43 والمخطط رقم 39)

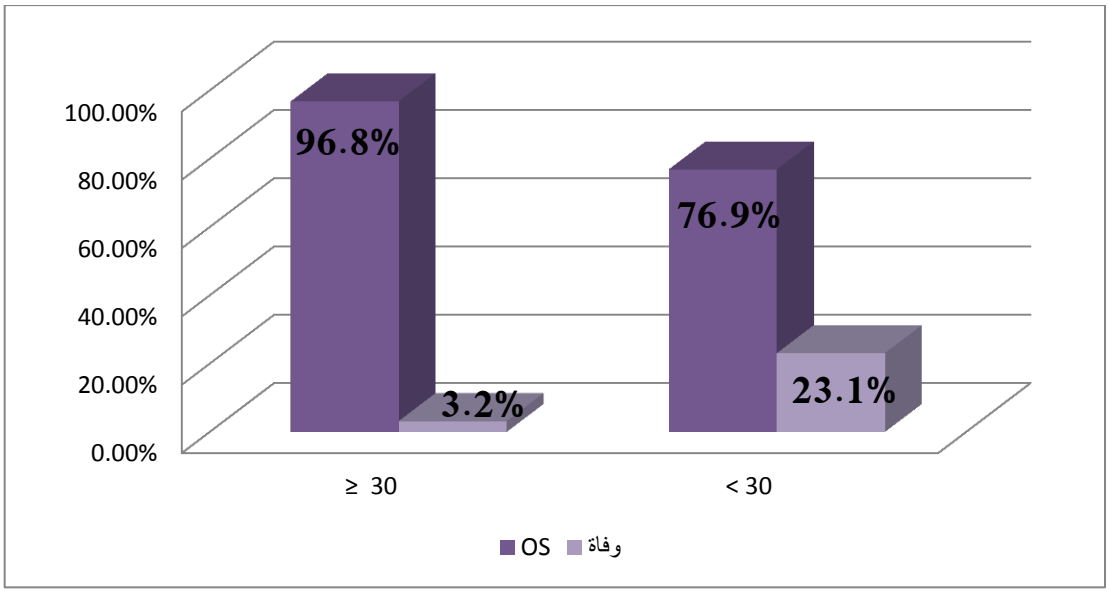
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Fisher's Exact Test:

عيار فيتامين د بعد العلاج (نغ/مل)	التقييم بعد 6 أشهر		المجموع	P value
	OS	وفاة		
≤ 30	(%96.8) 60	(%3.2) 2	(%100) 62	0.034
< 30	(%76.9) 10	(%23.1) 3	(%100) 13	
المجموع	70	5	75	

الجدول رقم 43 : الفرق بين نسبة OS بعد العلاج بـ 6 أشهر مع عيار الفيتامين د بعد التعويض

وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً.

Hazard Ratio = 1.25 أي تزداد احتمالية OS 1.25 ضعف عند المرضى الذين كان عيار الفيتامين د لديهم طبيعي ≤ 30 مقارنة بالمرضى الذين كان عيار الفيتامين د لديهم منخفضاً < 30.



المخطط رقم 39: الفرق بين نسبة OS بعد العلاج بـ 6 أشهر مع عيار الفيتامين د بعد التعويض

3. المناقشة:

كان هدفنا في هذه الدراسة إثبات أنّ الوصول لمستويات طبيعية من الفيتامين د بعد تعويضه يؤدي إلى تحسّن فترة البقيا الحرة من المرض EFS والبقيا الكلية OS عند مرضى DLBCL عند تلقيهم ريتوكسيماب ضمن بروتوكول العلاج الكيماوي المناعي R-CHOP. وتمكنّا من تقديم دليل على أنّ تعويض الفيتامين د حسّن من نتائج العلاج.

وأكدت دراستنا أنّ عوز الفيتامين د شائع عند مرضى DLBCL الشباب وكبار السن ويؤثر سلباً على نتائج العلاج. وأنّه من الممكن تصحيح مستوى الفيتامين د المصلي بسرعة وأمان تقريباً عند نصف مرضى DLBCL باستخدام بروتوكول يشمل طور تحميل يليه طور صيانة.

كانت نسبة المرضى الذين لديهم مستوى الفيتامين د طبيعي قبل البدء بالعلاج 24% (يشاهد مستوى الفيتامين د الطبيعي في سوريا عندا 1% حسب دراسة Alourfi z, et al[99] قد يكون سبب الاختلاف تعويض سابق للفيتامين د، لم نسأل عن ذلك عند مرضانا)، وهو أعلى منه في دراسة Hohaus et.al[98] المجراة على 155 مريضاً، حيث كانت 16%. وأعلى منه في دراسة Bittenbring et al.[8] على مرضى DLBCL الكبار بالسن في ألمانيا والتي شملت 359 مريضاً حيث كانت < 1%. ومتوسط عيار الفيتامين د في عينة المرضى في دراستنا قبل البدء بالعلاج كان 19.8 نغ/مل وهو أعلى من متوسط عيار الفيتامين د في دراسة Hohaus (16.8%) المجراة في روما/إيطاليا. وكذلك أعلى منه في الدراسة الألمانية Bittenbring (9.2 نغ/مل). وقد يعزى ذلك للتوزع الجغرافي والمناخ ولكن تحديد السبب بدقة يحتاج إلى دراسات أكبر وأعقد. (الجدول رقم 44).

	دراستنا	Hohaus	Bittenbring
عدد المرضى (مريضاً)	75	155	359
التوزع حسب العمر (%)	≤ 60 سنة (33.3%)	≤ 60 سنة (61.3%)	≤ 60 سنة (100%)
	< 60 سنة (66.67%)	<60 سنة (38.7%)	< 60 سنة (0%)
متوسط عيار الفيتامين د (نغ/مل)	19.8	16.8	9.2
نسبة المرضى مع عيار فيتامين د طبيعي	%24	%16	%1 >

الجدول رقم44 : مقارنة بين دراستنا ودراسة Hohaus ودراسة Bittenbring من حيث توزع العينة حسب العمر ومستوى الفيتامين د

بدراسة علاقة الفيتامين د مع المتغيرات المختلفة لا نجد أي أهمية إحصائية لاختلاف متوسط الفيتامين د بحسب العمر (p=0.446) أو الجنس (p= 0.067) أو مرحلة المرض (p=0.970) أو تصنيف درجة الخطورة وفق NCCN IPI (P= 0.238) بشكل مشابه لدراسة Hohaus (مع العمر p= 0.8، مع الجنس p=0.5، مع مرحلة المرض p=0.5، مع NCCN-IPI P=0.1).

ولم نجد ترافقاً بين عوز الفيتامين د وكل من ارتفاع BMI (p = 0.052) أو سوء الحالة الأدائية (p= 0.987) أو وجود أعراض عامة (p = 0.949) أو نقص الألبومين (p= 0.257) أو انخفاض الخضاب (p = 0.219). على عكس ذلك في دراسة Hohaus لوحظ وجود ترافق مع فروق إحصائية هامة مع ارتفاع BMI (P= 0.05)، ظهرت دراسات كثيرة لدراسة هذا الارتباط وتوصلت إلى أنّ الآلية الأكثر قبولاً لانخفاض الفيتامين د مع ارتفاع BMI هو تمدد حجمي يليها فرضية احتباس الفيتامين د في النسيج الشحمي أيّ انخفاض كاذب[100].

وكذلك مع الخضاب P = 0.01، مع نقص الألبومين P= 0.003، مع سوء الحالة الأدائية P= 0.002، مع وجود أعراض عامة P= 0.05)، وتم تبرير هذا الترافق في دراستهم بأنّ الحالة العامة السيئة تؤدي إلى قلة نشاط فيزيائي وتقلل من التعرض للشمس وبالتالي نقص فيتامين د[101]، لا يوجد سبب واضح لهذا الاختلاف لكن قد يكون العدد المحدود للعينة المأخوذة تأثير على النتائج، ونحتاج لدراسات أكبر مستقبلاً.

وبشكل مشابه لدراستنا لوحظ وجود ترافق هام لعوز الفيتامين د مع ارتفاع LDH المصل (P= 0.018 في دراستنا، P= 0.0007 في دراسة Hohaus) ولكن يبقى السبب غير مفسر.

أظهرت دراسة سعودية أجريت عام 2016 ارتفاع LDH عند مرضى عوز الفيتامين د كجزء من مؤشرات التعب العضلي (Muscle fatigue) مع الكرياتنين كيناز والتروبونين I وهيدروكسي البرولين وعودتها للطبيعي بعد تصحيح مستوى الفيتامين د المصلي[102]. لا يمكن أن نثبت ذلك في دراستنا لعدم قياس باقي مؤشرات التعب العضلي، ولا يمكن ربط ارتفاع LDH مع عوز الفيتامين د بشكل مستقل نظراً لكونه يرتفع بسياق اللمفوما. (الجدول رقم 45).

علاقة الفيتامين د مع	دراستنا	Hohaus
العمر: ≤ 60 > 60	*P* = 0.446	P = 0.8
الجنس: ذكر أنثى	P = 0.067	P = 0.5
BMI: ≤ 25 > 25	P = 0.052	P = 0.05
Hb: ≤ 10 > 10	P = 0.219	P = 0.01
Alb: ≤ 4 > 4	P = 0.257	P = 0.003
LDH: ≤ 240 > 240	P = 0.018	P = 0.0007
Stage: محدودة I–II متقدمة III– IV	P = 0.970	P = 0.5
ECOG: ≤ 2 > 2	P =0.978	P = 0.002
NCCN IPI: Low (0–1) Low intermediate (2–3) High intermediate (4–5) High (6–7)	P = 0.238	P = 0.1
B Symptoms: موجودة غير موجودة	P = 0.949	P = 0.05

الجدول رقم 45: مقارنة علاقة الفيتامين د مع المتغيرات بين دراستنا ودراسة Hohaus

أثبتت الدراسة الألمانية Bittenbring[8] أنّ وجود عوز فيتامين د يسيئ للإنذار بشكل مستقل عن العوامل الأخرى بإجراء دراسة حشدية تراجعية على مرضى DLBCL وذلك بمقارنة البقيا عند المرضى مع مستوى فيتامين د طبيعي والمرضى مع مستوى فيتامين د منخفض دون تعويضه. لم نتمكن من إجراء ذلك نظراً لأنّ فيتامين د لم يكن يعاير بشكل روتيني لدينا، ومن غير الأخلاقي عدم إعطاء الفيتامين د مع وجود دراسات تدل على أهمية تأثيره على البقيا ضمن الدراسات الأخيرة. ذلك نظراً لوجود أساس بيولوجي منطقي لدور الفيتامين د في تحسين فعالية الأضداد المعتمدة على البالعات[13].

قمنا بتعويض الفيتامين د عند المرضى الذين كان لديهم مستوى الفيتامين د منخفضاً واستخدمنا بالتعويض كولي كالسيفرول vitamin D3، الذي يبدي فعالية أكبر من VIT D2[104,103].

باستخدام بروتوكول يشمل طور التحميل (جرعة يومية 25000 وحدة دولية لأسبوعين) يليه طور صيانة (جرعة أسبوعية 25000 وحدة دولية)، تمّ اعتماد هذ البروتوكول اعتماداً على دراسة Hohaus[98] كبرتوكول آمن، لم تشاهد أي أعراض سمية أو فرط كالسيوم والمستوى المصلي للفيتامين د لم يتجاوز الحد الطبيعي، على الرغم من أن الجرعة اليومية في طور الصيانة تجاوزت 3570 وحدة دولية/اليوم وهي أعلى من الجرعة الموصى بها 2000 وحدة دولية/اليوم. بكل الأحوال، تمّ اقتراح أن جرعة 10000 وحدة دولية/اليوم هي الحد الأعلى لعدم وجود تأثير جانبي عند الأشخاص الأصحاء[105]، وتمّ تسجيل الجرعة العالية من الفيتامين د 10000 وحدة دولية يومياً لمدة 4 أشهر عند مرضى سرطان الثدي كجرعة آمنة[106]. تمّ تسجيل أنّ سمية الفيتامين د تبدأ مع الأخذ المزمن لجرعة يومية تقارب 40000 وحدة دولية/اليوم[107].

تحسّن مستوى الفيتامين د عند نصف المرضى تقريباً، على الرغم من تطبيق تعويض الفيتامين د بجرعة التحميل العالية. هذا يقترح أنّ المرضى الذين سيتلقون العلاج الكيميائي المناعي المتضمن السيتروئيدات قد يحتاجون جرعات أعلى من الفيتامين د للتعويض[108].

ولفهم فيما إذا كان لتعويض الفيتامين د فائدة سريرية قمنا بمقارنة EFS وOS بعد 12 شهراً بين المرضى اعتماداً على عيار الفيتامين د النهائي بعد التعويض، فوجدنا فرقاً إحصائياً هاماً بين المرضى الذين حققوا مستوًى مصلياً سوياً من الفيتامين د أثناء العلاج بما فيهم المرضى الذين كان لديهم الفيتامين د طبيعياً قبل البدء بالعلاج، والمرضى الذين بقي مستوى الفيتامين د لديهم دون السوي (< 30 نغ/مل)، (EFS 78.7% مقابل 21.3% مع P=0.0001 ، HR=3.7

و OS 96.8% مقابل 76.9% مع P= 0.034، HR=1.25) وذلك مع CI 95%. وبشكل موافق في دراسة Hohaus كانت النتائج بعد 18 شهراً من حيث فترة البقيا الحرة من المرض (EFS 88% مقابل 77% مع P= 0.03، HR=4.68) ولم يدرس التأثير على البقيا الكلية في دراسة المقارنة.

وأكدت دراستنا على تحسن EFS بعد إنهاء البرتوكول العلاجي R-CHOP عند المرضى مع عوز فيتامين د الذين حققوا مستوًى سوياً بعد تعويضه بالمقارنة مع المرضى الذين لم يحققوه (بعد 3 أشهر من نهاية العلاج P=0.0009، HR=1.9 وبعد 6 أشهر من نهاية العلاج P=0.0002، HR=3.5)، وتحسن OS بعد 6 أشهر من نهاية العلاج (P=0.032، HR=1.3). (كانت نسبة المرضى الذين لم يحققوا المستوى السوي من الفيتامين د بعد التعويض بمرحلة متقدمة من المرض 84.6% مقارنة بالمرضى بمرحلة باكرة 15.4%، ولكن لم نجد لهذا الفرق قيمة إحصائية هامة P=0.053، وبالتالي النتائج المحققة كانت مستقلة عن مرحلة المرض وتعتمد على مستوى الفيتامن د بشكل مستقل).

وأنّ نسبة EFS و OS عندهم قاربت النسب عند المرضى مع مستوى سوي من الفيتامين د قبل العلاج ودون الحاجة لتعويض، دون وجود فروق إحصائية هامة (EFS بعد 3 أشهر P= 0.4 وبعد 6 أشهر P = 0.195، وبالنسبة لـ OS بعد 3 أشهر P = 0.5 وبعد 6 أشهر P= 0.5). وفي دراسة Bittenbring تمّ تحليل النتائج بعد 3 سنوات من العلاج فكان الفرق بين المجوعتين (EFS 79% مقابل 59% مع HR=2.1، والـ OS 82% مقابل 70% مع HR= 1.9). (الجدول رقم 46).

على الرغم من تقارب النتائج فيما يخص تأثير الفيتامين د على نتائج العلاج، نلاحظ أنّ EFS بشكل عام لدينا أقل منه في باقي الدراسات، حتى وإن لم نتمكن من إجراء مقارنة مثالية من حيث المدة الزمنية المعتمدة لدراسة البقيا. يمكن أن نعزي السبب لوجود طفرات غير مدروسة لدينا من الممكن أن تسيء للإنذار.

	دراستنا (بعد 12 شهراً)	Hohaus (بعد 18 شهراً)	Bittenbring (بعد 3 سنوات)
الفرق بين مجموعة المرضى مع مستوى سوي للفيتامين ومجموعة المرضى مع مستوى منخفض للفيتامين د من حيث EFS	78.7% مقابل 21.3% P = 0.0001	88% مقابل 77% P = 0.03	79% مقابل 59% P = 0.08
الفرق بين مجموعة المرضى مع مستوى سوي للفيتامين ومجموعة المرضى مع مستوى منخفض للفيتامين د من حيث OS	96.7% مقابل 76.9% P = 0.034	لم تدرس	82% مقابل 70% P = 0.04

الجدول رقم 46: مقارنة بين نتائج دراستنا مع دراسة Hohaus ودراسة Bittenbring من حيث EFS وOS

4. الاستنتاج:

الوصول للمستوى الطبيعي لـD 25OH بعد المعالجة بمعيضات الفيتامين د عند مرضى DLBCL مع عوز أو عدم كفاية فيتامين د (< 30 نغ/ مل) والذين تلقوا البروتوكول العلاجي R-CHOP، أدى إلى تحسّن النتائج (EFS وOS).

5. عيوب الدراسة:

1. عدم إمكانية إجراء PET لتقييم الاستجابة بشكل أدق.
2. اختلاف تعريف عوز الفيتامين د بين الدول المختلفة وانعكس ذلك على الدراسات وإمكانية إجراء مقارنة أكثر دقة.
3. عدم أخذ معلومات عن تعويض سابق للفيتامين د.

6. التوصيات:

1. إجراء عيار فيتامين د لجميع مرضى لمفوما لاهودجكن DLBCL وتعويضه في حال نقصه.
2. استخدام الفيتامين د كمشعر إنذاري لمرضى اللمفوما.
3. إعطاء الفيتامين د بجرعات أعلى عند المرضى المعالجين ببرتوكولات حاوية على جرعات عالية من السيروئيدات.

7. الاقتراحات:

1. إجراء دراسات مسحية أكبر لبيان تأثير الفيتامين د على الإنذار وإسقاط المتغيرات المشوشة والانحياز.
2. متابعة أطول للمرضى لتأكيد النتائج على المدى البعيد، وذلك بإعادة معايرة الفيتامين د بعد 5 سنوات من بداية العلاج ومقارنة الهوادة أو عودة المرض بين المرضى الذين حافظوا على مستوى سوي للفيتامين د (التزموا بجرعة وقائية 10000 وحدة دولية أسبوعياً بعد نهاية العلاج) والمرضى الذين تراجع عندهم الفيتامين د عن المستوى الطبيعي (عدم التزام بالجرعة الوقائية).
3. دراسات أوسع لتأكيد فرضية تأثير الفيتامين د على نتائج العلاج عبر زيادة السمية الخلوية المتواسطة بالريتوكسيماب.
4. معايرة LDH وCK قبل وبعد تعويض الفيتامين د ودراسة تأثير ذلك على تحديد درجة الخطورة وفق مشعر الإنذار الدولي NCCN-IPI.

المراجع (REFERENCES):

1. Morton LM, Wang SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood 2006; 107:265.
2. Swerdlow SH, Campo E, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
3. Smith A, Crouch S, et al. Impact of age and Socioeconomic status on treatment and survival from aggressive lymphoma: a UK population-based study of diffuse large B-cell lymphoma. Cancer Epidemiol 2015; 39:1103.
4. Kallam A, Armitage JO, et al. Center Effect and Socioeconomic Determinants of Overall Survival (OS) of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). Blood 2016; 128:5949.
5. Coiffier B, Thieblemont E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood 2010; 116:2040–2045.
6. Pfreundschuh ME, Kuhnt L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomized study of the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2011; 12:1013–1022.
7. Drake MT, M. Maurer MJ, et al. Vitamin D insufficiency and prognosis in non-Hodgkin's lymphoma. J. Clin. Oncol. 2010; 28:4191–4198.
8. Bittenbring JT, Neumann F, et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. J. Clin. Oncol. 2014; 32:3242–3248.

9. Kelly JL, Salles G, et al. Low serum vitamin D levels are associated with inferior survival in follicular lymphoma: A prospective evaluation in SWOG and LYSA studies. J. Clin. Oncol. 2015; 33:1482–1490.

10. Wintergerst ES, Maggini S, et al. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann. Nutr. Metab. 2007; 51:301–323.

11. Kulling PM, VOlson KC, et al. Vitamin D in hematological disorders and malignancies. Eur. J. Haematol. 2017; 98:187–197.

12. Voso MT, Pantel G, et al. Rituximab reduces the number of peripheral blood B-cells in vitro mainly by effector cell-mediated mechanisms. Haematologica 2002; 87:918–925.

13. Bruns H, Büttner M, et al. Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma. Sci. Transl. Med. 2015; 7: 282ra47.

14. Wiernik PH, Goldman JM, et al. Lichtman MA: Historical landmarks in the understanding of the lymphomas, in Neoplastic Diseases of the Blood, ed5. Springer, New York, 2013; 789.

15. Swerdlow SH, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 2008.

16. Swerdlow SH, Campo E, et al (Eds). World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.

17. Van Leeuwen MT, Turner JJ, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982–2006. Int J Cancer 2014; 135:2146.

18. Smith A, Howell D, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2011; 105:1684.

19. Shirley MH, Sayeed S, et al. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001–7. Br J Haematol 2013; 163:465.

20. Goldin LR, Landgren O, et al. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2402.

21. Goldin LR, Björkholm M, et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. Br J Haematol 2009; 146:91.

22. Stevenson F, Sahota S, et al. Insight into the origin and clonal history of B-cell tumors as revealed by analysis of immunoglobulin variable region genes. Immunol Rev 1998; 162:247.

23. Phan RT, Saito M, et al. BCL6 interacts with the transcription factor Miz-1 to suppress the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 and cell cycle arrest in germinal center B cells. Nat Immunol 2005; 6:1054.

24. Pasqualucci L, Migliazza A, et al. BCL-6 mutations in normal germinal center B cells: evidence of somatic hypermutation acting outside Ig loci. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998; 95:11816.

25. Hui D, Proctor B, et al. Prognostic implications of extranodal involvement in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. Leuk Lymphoma 2010; 51:1658.

26. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998; 16:2780.

27. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89:3909.

28. Sehn LH, Scott DW, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol 2011; 29:1452.

29. Møller MB, Pedersen NT, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation-a population-based study of 1575 cases. Br J Haematol 2004; 124:151.

30. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J. Large bowel lymphoma: an analysis of prognostic factors and therapy in 53 patients. J Surg Oncol 2002; 80:111.

31. Munch-Petersen HD, Rasmussen PK, et al. Ocular adnexal diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter international study. JAMA Ophthalmol 2015; 133:165.

32. Laurent C, Baron M, et al. Impact of expert phathologic review of lymphoma diagnosis: study of patient from the French Lymphopath Network. J Clin Oncol 2017; 35:2008.

33. Doggett RS, Wood GS, et al. The immunologic characterization of 95 nodal and extranodal diffuse large cell lymphomas in 89 patients. Am J Pathol 1984; 115:2.

34. Stein H, Lennert K, et al. Immunohistological analysis of human lymphoma: Correlation of histological and immunological categories. Adv Cancer Res 1984; 42:67.

35. Cheson BD, Fisher RI, et al. Recommendations for intial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20.32(27):3059-68.

36. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Non-Hodgkin's lymphomas. National Comprehensive Cancer Network. 2016 Sep 17.

37. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 329:987.

38. Zhou Z, Sehn L, et al: An enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014:6,123.

39. Adapted from: Oken MM, Creech RH, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.

40. Hans CP, Weisenburger DD, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004; 103:275.

41. Meyer PN, Fu K, et al. Immunohistochemical methods for predicting cell of origin and survival in patients with diffuse large B cell lymphoma treated with rituximab. J Clin Oncol 2011; 29:200.

42. Petrella T, Copie-Bergman C, et al. BCL2 expression but not MYC and BCL2 coexpression predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma independently of cell of origin in the phase 3 LNH03-6B trial. Ann Oncol 2017.

43. Khan AB, Barrington SF, et al. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. Blood 2013; 122:61.

44. Cheson BD, Fisher RI, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32:3059.

45. Bromberg JE, Breems DA, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. Neurology 2007; 68:1674.

46. Finn WG, Peterson LC, et al. Enhanced detection of malignant lymphoma in cerebrospinal fluid by multiparameter flow cytometry. Am J Clin Pathol 1998; 110:341.

47. Khouri MG, Douglas PS, et al. Cancer therapy-induced cardiac toixity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. Circulation 2012; 126:2749.

48. Barrington SF, Mikhaeel NG, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32:3048.

49. Daudin M, Rives N, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). Fertil Steril 2015; 103:478.

50. Williams DH 4th, Karpman E, et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. J Urol 2009; 181:736.

51. Borini A, Bianchi V. Cryopreservation of mature and immature oocytes. Clin Obstet Gynecol 2010; 53:763

52. Boehme V, Zeynalova S, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma—a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Ann Oncol 2007; 18:149.

53. McMillan A, Ardeshna KM, et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Hematology, Br J Hematol 2013; 163:168.

54. Hollender A, Kvaloy S, et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non- Hodgkin lymphoma: a risk model. Ann Oncol 2002; 13:1099.

55. Levesque MC. Translational mini-review series on B cell-directed biological therapies for autoimmune diseases. Clin. Exp. Immunol. 2009; 157.

56. Lim SH, Beers SA, et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies: historical and future perspectives. Haematologica. 2010; 95:135-143.

57. Stashenko P, Nadler LM, et al. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. J Immunol 1980; 125:1678-1685.

58. Tedder TF, Forsgren A, et al. Antibodies reactive with the B1 molecule inhibits cell cycle progression but not activation of human B lymphocytes. Eur J ImmunolJ Immunol 1986; 16:881-887.

59. Smeland E, Godal T, et al. The specific induction of myc protooncogene expression in normal human B cells is not a sufficient event for acquisition of competence to proliferate. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82:6255-6259.

60. Deans JP, Schieven GL, et al. Association of tyrosine and serine kinases with the B cell surface antigen CD20. Induction via CD20 of tyrosine phosphorylation and activation of phospholipase C-gamma 1 and PLC phospholipase C-gamma 2. J Immunol 1993; 151:4494-4504.

61. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, et al. "A molecular perspective on rituximab: A monoclonal antibody for B cell non Hodgkin lymphoma and other affections". Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 97:275-290.

62. Schafranski MD, Marini AB, et al. Rituximab: pharmacology, clinical uses and health effects. Chapter Rituximab: update on pharmacology and clinical applications.2014; 4:29-35.

63. Rudnicka D, Oszmiana A, et al. "Scientists discover why a specific cancer drug is so effective." Blood. 2013; 121 (23): 4694-4702.

64. Rudnicka D, Oszmiana A, et al. "Rituximab causes a polarization of B cells that augments its therapeutic function in NK-cellmediated antibody-dependent cellular cytotoxicity". Blood. 2013; 121 (23):4694-4702.

65. Looney RJ, Srinivasan R, et al. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. American College of Rheumatology, Arthritis and Rheumatism, 2008; 58(1):5-14.

66. Swierkot J, Madej J. The meaning of biological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis with the focus in clinical remission. Tocilizumab, abatacept, rituximab – drugs characterized by a different mechanism of action than TNF-α blockers. Pol. Merkur. Lekarski. 2011 Apr; 30(178):289-94.

67. Kagan L, Turner MR, et al. Dose and injection dependent subcutaneous absorption of rituximab in rats: Use of pharmacokinetic modeling to investigate the mechanism of nonlinear absorption.

68. Wang Q, Lu Y, et al. Distribution and force spectroscopy of CD20 antigen-antibody binding on the B-cell surface.

69. Tran L, Baars JW, et al. Pharmacokinetics of rituximab in patients with CD-20 positive B-cell malignancies. Hum. Antibodies. 2010; 19(1):7-13.

70. Kaushansky K, Josef T, et al. Williams Hematology 9th editioin. 2015; 344:18-22.

71. Lowndes S, Darby A, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. Ann Oncol 2002; 13:1948-1950.

72. Cattaneo C, Spedini P, et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: Frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. Leuk Lymphoma 2006; 47:1013-1017.

73. Cabanillas F, Liboy I, et al. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: A frequently unrecognized and easily treatable complication. Ann Oncol 2006; 17:1424-1427.

74. Burton C, Kaczmarski R, et al. "Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy". N Engl J Med. 2003; 348 (26):2690-1.

75. Kranick SM, Mowry EM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab in a case of non-Hodgkin lymphoma. Neurology 2007; 69:704-706.

76. Prentice A. Vitamin D defiviency: a global prespective. Nutr Rev 2008; 66:S153.

77. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical application. In: Endocrinology, Jameson JL (EDS), Saunders Elsevier, Philadelphia 2010; 1:1089.

78. Bouillon R, Carmeliet G, et al.Vitamin D and human health: lessons from vitamin D reseptor null mice. Endocr Rev2008; 29:726.

79. Dawson-Hughes B, Harris SS, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997; 337:670.

80. Sanders KM, Stuart AL, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303:1815.

81. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92:26.

82. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. (Accessed on January 23, 2014).

83. Nguyen HC, Balderia PG, et al. vitamin D3 25-Hydroxyvitamin D: Referance Range, interpretation, collection and panels.2019.

84. Holic MF, Binkly NC, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D Deficiency; An Endocine Society clinical practice guidline. J Clin Endocrinol metab 2011.

85. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. J Am Geriatr Soc 2014; 62:147.

86. Tsai KS, Wahner HW, et al.Effect of aging on vitamin D stores and bone density. In women. Calcif Tissue Int 1987; 40:241.

87. IRAC. Vitamin D and cancer. IRAC Working Group reports Vol.5, International Agency for research on cancer, Lyon. November 2008(Accessed on December01, 2016).

88. Bouillon R, Marcocci C, et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D; Current evidence and outstanding questions. Endocr Rev 2018.

89. Bikle D: Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:26-34.

90. Bouillon R, Elen G, et al.Vitamin D and cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006; 102:156.

91. Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, et al. The impact of vitamin D pathway. Genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome; systematic review and meta-analysis. Br J Cancer 2017; 116:1092.

92. Gorham ED, Garland CF, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. J Steroid Biochem Mol Biol 2005; 97:179-194.

93. Yin L, Grandi N, et al. Meta-analysis: Longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:113-125.

94. Crew KD, Shane E, et al. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2009; 27:2151-2156.

95. Chen P, Hu P, et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010; 121:469-477.

96. Ong JS, Cuellar-Partida G, et al. Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer; a Mendelian randomization study. Int J epidemiol 2016; 45:1619.

97. Armas LAG, Hollis BW, et al. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89:5387-5391.

98. Hohaus S, Tisi MC, et al. Vitamin D deficiency and supplementation in patients with aggressive B-cell lymphomas treated with immunochemotherapy. 2017.

99. Al Tourjuman M, Alourfi Z, e al."Rehinking Vitamin D Deficiency Cut-off Point: A Study Among Healhy SyriaAdults". EC Endocrinology And Metabolic Research 4.3. 2019; 72.82.

100. Luka V, Ivana M, et al. Viamin D Deficiency: Consequence or Cause os Obesty. Medicina (Kaunas). 2019 Sep; 55(9): 541.

101. Holick M. F. Vitamin D deficiency. N. Engl. J.Med. 2007; 357:266-281.

102. Al-Eisa ES, Al-Ghadir AH, et al. Correlation beween vitamin D levels and muscle fatigue risk factors based on physical activity in healthy older adults. J Clin interv Aging. 2016; 11: 513- 522.

103. Glendenning PGT, Chew CA, et al. Calculated free and bioavailable vitamin D metabolite concentrations in vitamin D-deficient hip fracture patients after supplementation with cholecalciferol and ergocalciferol. Bone 2013; 56:271-275.

104. Campo ESH, Swerdlow NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 117:5019–5032.

105. Hathcock JN, Shao R, et al. Risk assessment for vitamin D. Am. J. Clin. Nutr.2007; 85:6–18.

106. Amir ECE, Simmons OC, et al. A phase 2 trial exploring the effects of high-dose 10,000 IU/day vitamin D3 in breast cancer patients with bone metastases. Cancer 2010; 116:284–291.

107. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25 hydroxy-vitamin D concentrations, and safety. Am. J. Clin. Nutr. 1999; 69:842–856.

108. Skversky ALJ, Kumar MK, et al. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. J. Clin. Endocrinol. Metab.2011; 96:3838–3845.

ملحق 1:

استبيان لدراسة عوز فيتامين د عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشر ة وتأثير تعويضه على البقيا

• **اسم المريض الثلاثي**		• **رقم الهاتف**	
• **العمر**		• تاريخ دخول المشفى	
• **الجنس**		• رقم السجل الطبي	
• **BMI**		• ECOG	
• **LDH**		• IPI	
• **Hb**		• 25OH Dقبل البدء بالعلاج	
• **Alb**		• 25OH Dبعد شهر من العلاج	
•		• 25OH D بعد الانتهاء من العلاج	

- **تقييم المريض بعد 3 أشواط علاجية.**
- **تقييم المريض عند الانتهاء من 6أشواط علاجية.**
- **تقييم المريض بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج.**
- **تقييم المريض بعد 6 أشهر من العلاج.**

ملحق 2:

الموافقة المستنيرة:

- نحن بصدد إجراء بحث علمي لبيان أهمية تعويض فيتامين د (في حال عوزه) لتحسين الاستجابة للعلاج عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشر الذين سيخضعون للعلاج الكيميائي المناعي.
- ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.
- لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:
- سيتم الاطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي.
- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكون واردة في الملف.
- إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المشفى، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليديا في المشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة.

اسم المشرف وتوقيعه: **اسم الطبيب وتوقيعه:**

أ.د عبير قدّار **منال مروان شيخي**

اسم المريض و توقيعه:

Abstract

Background: Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common histological subtype of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and it is considered curable in almost half of cases with current treatment. Treatment outcomes improved after adding monoclonal antibody (anti CD20 rituximab) to conventional chemotherapy protocols. Vitamin D deficiency was reported as a negative prognostic factor in elderly patients with DLBCL. Data from in vitro studies suggest that vitamin D supplementation improve the cytotoxicity of rituximab, and thus improve treatment outcomes.

Objective: Finding evidence that reaching normal levels of vitamin D after its supplementation is associated with an improvement in the EFS in patients with DLBCL upon receiving rituximab within the R-CHOP immunochemotherapy protocol.

Study design and materials: A prospectivecohort study was conducted on patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma and received immunochemical treatment according to the R-CHOP protocol and followed up within the hematology division of the Mouwasat and Al-Assad University hospitals, during the period from 1/2019 to 12 /2019. The study included 75 patients with DLBCL. 25(OH)D levels were deficient (<20 ng/mL) in 43 (57.3%), insufficient (20–29 ng/mL) in 14 (18.7%), and normal (≥30 ng/mL) in 18 (24%). Low levels of vitamin D were associated with elevated levels of LDH. 57 patients received vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation with daily dose of 25000 IU for two weeks (loading phase) and a weekly maintenance dose of 25,000 IU until the end of the treatment. This resulted in correcting the serum level of vitamin D in 77.1% of the patients. The effect of 25(OH) D levels on event-free survival and overall survival was analyzed in patients treated with Rituximab-CHOP.

Results: It was found that vitamin D levels less than 20ng/ml at the time of diagnosis and the advanced stage of the disease were independently associated with lower EFS. In addition, patients whose vitamin D levels were corrected following supplementation showed better EFS than in patients whose vitamin D levels remained below normal (<30 ng/ml).

Conclusion: Reaching the normal level of 25OH D after treatment with vitamin D supplementation in DLBCL patients with deficiency or insufficiency of vitamin D (<30 ng/mL) who received the R-CHOP treatment protocol, improved outcomes when receiving rituximab-based therapy.