الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

تقييم الكتل المتبقية لمرضى اللمفوما في نهاية المعالجة

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا في أمراض الدم ونقل الدم

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. عدلة إبراهيم هارون

بإشراف:

أ. د. أمين سليمان

أستاذ في قسم الأمراض الباطنة–كلية الطب البشري

جامعة دمشق

2025 م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميّ وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور أمين سليمان

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملي. لك منا أسمى آيات الشكر والامتنان.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم الأمراض الباطنة وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر والعرفان إلى والديَ (أمي وأبي) على تضحياتهما ووقوفهما إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	
المقدمة	1-6
.الخلفية	
.الآداب الطبية	
.دوافع البحث	
.مبرارات البحث	
هدف البحث	
المشكلة البحثية	
السؤال البحثي	
.الدراسات المرجعية	
.الموافقة المستنيرة	
الباب الأوّل – الدراسة النظريّة	
الفصل الأول: لمحة عامة	8
الفصل الثاني: اللمفوما	11
الفصل الثالث: المتابعة اللاحقة والكتل الورمية المتبقية	20
الباب الثاني – الدراسة العمليّة	
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه	25

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث	27
الفصل الثالث: الدراسة الإحصائية	31
الفصل الرابع: المناقشة وتحليل النتائج	46
الفصل الخامس: المقارنة مع الدراسات العالمية	42
الاستنتاجات والتوصيات	50
الملخص ABSTRACT باللغة الانكليزية	52
الباب الثالث – المراجع	

جدول الأشكال والمخططات والجداول

الأشكال	**الصفحة**
الشكل (1): بعض الاختلافات بين نمطي اللمفوما	8
الشكل (2): من علامات اللمفوما	11
الشكل (3): خلية ريدسترنبرغ في لمفوما هودجكن	12
الشكل (4): التصنيف المرحلي للمفوما	14
الشكل (5): من الخيارات العلاجية للمفوما	16
المخططات	**الصفحة**
المخطط (1): توزع الحالات حسب الجنس	32

المخطط (2): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	33
المخطط (3): توزع الحالات حسب المرحلة السريرية	34
المخطط (4): توزع الحالات حسب نوع اللمفوما	35
المخطط (5): توزع الحالات حسب نمط المعالجة	36
المخطط (6): توزع الحالات حسب وجود كتل متبقية	37
المخطط (7): توزع الحالات حسب نتيجة Pet/ctالنهائية	38
المخطط (8): العلاقة بين النكس والجنس	39
المخطط (9): العلاقة بين النكس والفئة العمرية	40
المخطط (10): العلاقة بين النكس والمرحلة السريرية	41
المخطط (11): العلاقة بين النكس ونوع اللمفوما	42
المخطط (12): العلاقة بين النكس ونمط المعالجة	43
المخطط (13): العلاقة بين النكس ووجود كتل متبقية	44
المخطط(١٤): العلاقة بين النكس ونتيجة PET/CTالنهائية	45
الجداول	**الصفحة**
جداول القسم النظري:	
الجدول (1): الأنماط الفرعية الشائعة للمفوما	6
الجدول (2): التصنيف المرحلي للمفوما	13
الجدول (3): المقارنة بين مؤشر الإنذار الدولي للمفوما لاهودجكن وحرز الإنذار الدولي للمفوما هودجكن	15

جداول القسم العملي:	
الجدول (1): توزع الحالات حسب الجنس	31
الجدول (2): توزع الحالات حسب الفئة العمرية	32
الجدول (3): توزع الحالات حسب المرحلة السريرية	33
الجدول (4): توزع الحالات حسب نوع اللمفوما	34
الجدول (5): توزع الحالات حسب نمط المعالجة	35
الجدول (6): توزع الحالات حسب وجود كتل متبقية	36
الجدول (7): توزع الحالات حسب نتيجة التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني	37
الجدول (8): العلاقة بين النكس والجنس	39
الجدول (9): العلاقة بين النكس والفئة العمرية	40
الجدول (10): العلاقة بين النكس والمرحلة السريرية	41
الجدول (11): العلاقة بين النكس ونوع اللمفوما	42
الجدول (12): العلاقة بين النكس ونمط المعالجة	43
الجدول (13): العلاقة بين النكس ووجود كتل متبقية بالتصوير الشعاعي	44
الجدول (14): العلاقة بين النكس ونتيجة التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني	45
الجدول (15): المقارنة مع الدراسات العالمية	48

الملخّص

خلفية البحث:

تشكل الكتل الورمية المتبقية بعد علاج اللمفوما تحدياًسريرياً مهماً، حيث يصعب التمييز بين النسيج الورمي النشط والكتل الليفية غير الفعالة باستخدام تقنيات التصوير التقليدية وحدها. يأتي هذا البحث ليسلط الضوء على الدور المحوري للتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني/المحوسب (PET/CT) في تحسين دقة التقييم بعد العلاج.

الهدف:

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم قيمة PET/CT في التنبؤ بحدوث النكس لدى مرضى اللمفوما،ودراسة العلاقة بين الخصائص الديموغرافية والسريرية للمرضى ووجود الكتل المتبقية من جهة، وحدوث النكس من جهة أخرى.

المنهجية:

أُجريت دراسة مقطعية راجعة في مشفى المواساة الجامعي بدمشق،وشملت 54 مريضاً مشخصاً باللمفوما (29 لمفوما هودجكن، 25 لمفوما لاهودجكن) بين يناير 2019 وديسمبر 2024. خضع جميع المرضى لتصوير PET/CT بعد إتمام العلاج، مع متابعة سريرية لمدة لا تقل عن 12 شهراً. استخدمت الاختبارات الإحصائية المناسبة(اختبار كاي-تربيع، تحليل البقيا) لتحليل العلاقات بين المتغيرات.

النتائج:

· كان متوسط العمر 45.3 ± 11.2 سنة، وشكل الذكور 59.3% من العينة.

· سجلت المراحل المتقدمة (III-IV) أعلى نسبة (61.1%) بين المرضى.

· أظهر 72.2% من المرضى كتلاً متبقية في التصوير، وكانت نتيجة PET/CT سلبية في 68.5% من الحالات.

· حدث النكس في 14.8% من المرضى بشكل عام.

· ارتبطت نتيجة PET/CT الإيجابية ارتباطاً وثيقاً بحدوث النكس (94.1% من الحالات الإيجابية تعرضت للنكس، $p < 0.001$).

· سجلت المراحل المتقدمة (III-IV) نسبة نكس 43.8% مقارنة بـ 18.2% في المراحل المبكرة ($p = 0.02$).

· ارتبط وجود كتل متبقية بزيادة خطر النكس (43.6% مقابل 6.7%، $p = 0.01$).

· أظهر تحليل البقيا أن البقيا الخالية من المرض لمدة ١٢ شهراً كانت 94.6% في مجموعة PET/CT السلبية مقابل 23.5% في المجموعة الإيجابية.

الاستنتاج:

يعد التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني/المحوسب أداة بالغة الأهمية في تقييم مرضى اللمفوما بعد انتهاء العلاج،حيث يتميز بدقة تنبؤية عالية في تحديد خطر النكس. كما تؤكد الدراسة على أن المرحلة السريرية المتقدمة ووجود كتل متبقية يمثلان عوامل خطر مستقلة لسوء الإنذار. نوصي باعتماد PET/CT كفحص روتيني في المتابعة بعد العلاج، مع تكثيف المراقبة للمرضى ذوي الخطورة المرتفعة.

الكلمات المفتاحية: اللمفوما، الكتل المتبقية، التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني، التنبؤ بالنكس، البقيا الخالية من المرض.

المقدمة

١-الخلفية:

تُعدّ اللمفوما من الأورام الخبيثة التي تصيب الجهاز اللمفاوي، وتشمل طيفًا واسعًا من الأنماط الورمية،أبرزها لمفوما هودجكن ولاهودجكن .وقد شهدت العقود الأخيرة تطورًا ملحوظًا في فهم بيولوجيا هذا المرض وتحسين نتائجه العلاجية، بفضل التقدم في تقنيات التشخيص والعلاج الكيميائي والشعاعي والمناعي .وعلى الرغم من أن معظم مرضى اللمفوما يستجيبون بشكل جيد للعلاج، إلا أن التحدي الأكبر يكمن في تقييم الكتل الورمية المتبقية بعد نهاية المعالجة، وتحديد ما إذا كانت تمثل بقايا ورمية نشطة أو نسيجًا تليفيًا غير فعّال.

٢ – الآداب الطبية:

يمثل القرار المتعلق بإعادة المعالجة أو الاكتفاء بالمراقبة تحديًا أخلاقيًا سريريًا، خاصة عند غياب دلائل ،قاطعة على نشاط الكتلة .إذ إن الإفراط في العلاج يحمل خطر السمية والتأثير على جودة حياة المريض بينما قد يؤدي التقليل منه إلى نكس المرض .لذلك، فإن الاعتماد على وسائل تشخيصية دقيقة، مثلالتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني يجب أن يكون ضمن إطار مسؤولية مهنية وأخلاقية

٣–مبررات البحث:

الحاجة إلى أدوات تقييم دقيقة لتحديد طبيعة الكتل الورمية المتبقية بعد العلاج.

غياب بروتوكول محلي موحد يستند إلى بيانات حقيقية من بيئتنا السريرية.

محدودية الدراسات الوطنية التي ربطت بين نتائج –التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني وحدوث النكس عند مرضى اللمفوما.

٤–دوافع البحث:

الاهتمام بتطوير القرارات السريرية المبنية على أدلة.

الرغبة في تحسين جودة المتابعة بعد العلاج عند مرضى اللمفوما.

المساهمة في بناء قاعدة بيانات محلية قد تُسهم لاحقًا في تطوير توصيات وطنية .

٥-هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى تقييم طبيعة الكتل الورمية المتبقية عند مرضى اللمفوما في نهاية المعالجة، وذلك بتحليل العلاقة بين بقاء الكتلة وخصائص المرضى السريرية والمرحلية ونتائج فحوص التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني مع محاولة استنتاج عوامل تساعد في التمييز بين الحالات التي تستدعي إعادة المعالجة وتلك التي لا تتطلبها

٦-المشكلة البحثية:

رغم شيوع الكتل الورمية المتبقية بعد العلاج، لا تزال هناك صعوبة في التمييز بدقة بين الورم الفعّال والنسيج المتليف غير النشط .ويؤدي هذا الغموض إلى تباين في القرارات السريرية، خصوصًا في غياب مؤشرات واضحة تُبنى عليها خطة المتابعة أو العلاج الإضافي.

٧-السؤال البحثي:

هل يُمكن من خلال تحليل خصائص المرضى ونتائج التصوير الطبي، ولا سيما التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني، التنبؤ بطبيعة الكتلة الورمية المتبقية، وتوجيه القرار السريري نحو المراقبة أو إعادة ،

المنهجية :

نوع الدراسة :

أجريت هذه الدراسة بأسلوب دراسة حشدية راجعة وذلك لتقييم العلاقة بين نتيجة التصور المقطعي بالإصدار البوزيتروني بعد العلاج ووجود الكتل الورمية المتبقية ،ومدى ارتباط ذلك بحدوث النكس لدى مرضى اللمفوما.

مكان وزمان الدراسة :

تم تنفيذ الدراسة في شعبة أمراض الدم والأورام في مشفى المواساة الجامعي بدمشق، خلال الفترة الممتدة من يناير 2019 حتى ديسمبر 2024، حيث تم تحليل سجلات المرضى المقبولين والمشخصين باللمفوما .خلال هذه المدة

عينة الدراسة :

شملت الدراسة 54 مريضًا مشخصين باللمفوما، منهم 29 مريضًا بلمفوما هودجكن و25 مريضًا بلمفوما .لاهودجكن

معايير الاشتمال :

- تشخيص مؤكد نسيجيًا باللمفوما.
- خضوع كامل لبروتوكول علاجي قياسي معتمد يتضمن العلاج الكيميائي ±العلاج الشعاعي، حسب .نوع اللمفوما ومرحلتها
- توفر فحص نهائي بعد انتهاء كامل خطة العلاج، يتم ضمن فترة لا تتجاوز 6 أسابيع من نهاية المعالجة.
- مدة متابعة لا تقل عن 12 شهرًا بعد انتهاء العلاج، لضمان إمكانية رصد النكس السريري أو الشعاعي.
- توفر معلومات مكتملة وموثقة في السجل الطبي.

معايير الاستبعاد :

- نقص أو غياب في بيانات التصوير الشعاعي النهائي أو عدم إجراء التقييم الشعاعي في الوقت المناسب .بعد العلاج
- انقطاع مبكر عن العلاج أو تلقي علاج غير مكتمل أو معدل عن الخطة الأولية دون توثيق واضح.
- وجود حالات لمفوما انتكاسية أو مقاومة منذ التشخيص، مما يخل بمبدأ التقييم بعد المعالجة الأولية.
- إصابة سابقة أو متزامنة بأمراض خبيثة أخرى قد تؤثر على نتائج التصوير أو احتمالية النكس.
- وجود حالات منقوصة المعلومات السريرية الأساسية أو المفقودة جزئيًا.

أدوات جمع البيانات:

تم جمع المعلومات من ملفات المرضى الورقية والإلكترونية، وشملت البيانات الآتية :المتغيرات الديموغرافية بعد PET/CT الجنس، العمر)، المتغيرات السريرية (نوع اللمفوما، المرحلة السريرية، نوع العلاج)، نتيجة(.العلاج، وجود كتل متبقية، وحدوث النكس خلال فترة المتابعة

أدوات التحليل الإحصائي:

تم إدخال البيانات وتحليلها باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS (النسخة 25). وتم تطبيق الأساليب الإحصائية التالية:

أولاً: الإحصاء الوصفي

· للمتغيرات النوعية (مثل الجنس، نوع اللمفوما، نتيجة PET/CT): تم حساب التكرارات والنسب المئوية.
· للمتغيرات الكمية (مثل العمر): تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري.

ثانياً: الإحصاء الاستدلالي

· اختبار كاي-تربيع (Chi-square Test): لتحليل العلاقة بين المتغيرات النوعية وحدوث النكس.
· تحليل البقيا (Survival Analysis):
· منحنى كابلان-ماير (Kaplan-Meier curve): لحساب البقيا الخالية من المرض.
· اختبار لوج رانك (Log-rank test): لمقارنة منحنيات البقيا بين المجموعات.

ثالثاً: مستوى الدلالة الإحصائية

· تم اعتبار قيمة P-value < 0.05 كدلالة على وجود علاقة ذات دلالة إحصائية

الموارد المتاحة:

التحاليل المخبرية ومختلف الفحوص والاستقصاءات اللازمة والمتوفرة في مشفى المواساة الجامعي في دمشق.

الدراسات المرجعية:

1. N. G. Mikhaeel, A. Timothy et al,18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas, Annals of Oncology 11 (Suppl. l): S147-S150. 2000.

2. Gallamini, A.; Kurlapski, M.; Zaucha, J.M. FDGPET/CT for the Management of Post Chemotherapy Residual Mass in Hodgkin lymphoma. Cancers 2021, 13, 3952. https:// doi.org/10.3390/cancers13163952

خلاصة الدراسات المرجعية:

- دراسة أجريت في المملكة المتحدة مع متابعة لمدة 38 شهراً شملت 32 مريضاً (15 مريض مصاب بلمفوما هودجكن و17 مريضاً مصاباً بلمفوما لا هودجكن) كانت لديهم كتل متبقية على الطبقي المحوري المحوسب بعد نتهاء العلاج جميعهم خضعوا لإجراء pet scan لكامل الجسم تسعة مرضى منهم كان لديهم PET إيجابي و23 مريضاً كان لديهم PET سلبياً انتكس ثمانية مرضى من بين المرضى التسعة وتم اثباتهم بالاختبارات النسيجية انتكس مريض فقط من المرضى والذي كان لديه PET الفرق في معدلات الانتكاس كان له دلالة إحصائية ($P < 0.01$)، وتشير هذه الدراسة إلى أن PET يمكن أن يُفرق بين الكتل المتبقية الفعالة استقلابياً في سياق الأورام اللمفاوية التي تحتاج إلى المزيد من العلاج لتحقيق الشفاء حيث يمكن تجنب العلاج غير الضروري والإمراضيات المرافقة.
- دراسة أجريت في فرنسا على عدد كبير من مرضى الأورام اللمفاوية أثبتت أن PET في نهاية العلاج أنه أفضل أداة لتوجيه العلاج الشعاعي التعزيزي مما يسمح بتجنب السمية في عدد كبير من المرضى.

الاعتبارات الأخلاقية:

- تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآراءهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في عملية البحث أو المستهدفين في العملية البحثية، وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتا الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث، وفي بحثنا سوف يتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة وسرية المعلومات

الموافقة المستنيرة

سيجرى بحث عن **(تقييم الكتل المتبقية لمرضى اللمفومات في نهاية المعالجة)** في مشفى المواساة الجامعي، بناء على ذلك ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.

لكن قبل اتخاذ قراركم يرجى قراءة المعلومات الآتية:

- سيُطلع على معلومات المريض الطبية من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدراة المشفى.
- لن يتم نشر أي معلومة شخصية متعلقة بالمريض.
- في حال الموافقة على الدخول في الدراسة ستتابع حالة المريض وتستخدم المعلومات الموجودة في لسجل الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكن واردة في السجل.
- إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المريض خلال إقامته في المشفى.

لقد قرأت المعلومات أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة، لذلك أعلن موافقتي على دخول مريضي في الدراسة.

اسم ولي أمر المريض وتوقيعه: اسم

الباب الأول: القسم النظري

الفصل الأول

لمحة عامة

سرطان الغدد اللمفاوية عبارة عن مجموعة من الأورام الخبيثة في الخلايا اللمفاوية تضم أكثر من 90 نوعاً فرعياً[1,2]، ويتم تصنيفه تقليدياً على نطاق واسع في نوعين رئيسيين هما لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن، ويتم تشخيص ما يقرب من 82000 مريض جديد في الولايات المتحدة بسرطان الغدد اللمفاوية سنوياً، ويعتبر كل من التدخين والسمنة من عوامل الخطر الرئيسية للإصابة والقابلة للتعديل، كما تساهم المسببات الوراثية والمعدية والالتهابية أيضاً في الحدوث، يظهر سرطان الغدد اللمفاوية عادة على شكل تضخم غدي غير مؤلم، مع أعراض جهازية متنوعة كالحمى، وفقدان الوزن غير المفسر، والتعرق الليلي الذي يحدث في المراحل المتقدمة من المرض، ويفضل عادة إجراء خزعة العقدة اللمفاوية المفتوحة للتشخيص، ويتضمن نظام تصنيف لوغانو الأعراض ومدى انتشار المرض كما هو يظهر في التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني/التصوير المقطعي المحوسب لتحديد مرحلة سرطان الغدد اللمفاوية، والذي يستخدم بعد ذلك لتحديد العلاج.

Common Lymphoma Subtypes with Incidence and Five-Year Survival

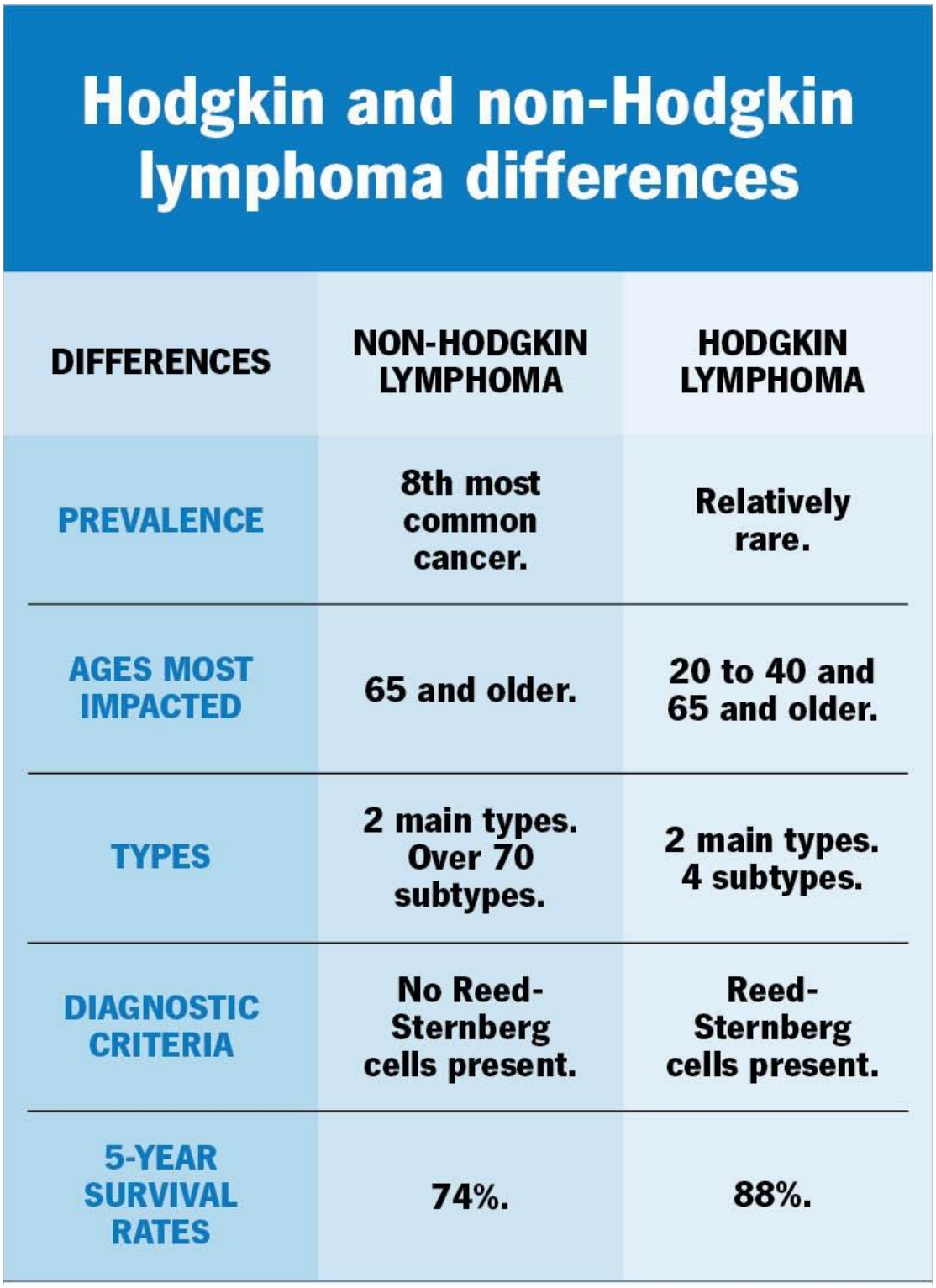
Lymphoma subtype	Incidence per 100,000	Five-year survival
Hodgkin	2.8	85.7%
Non-Hodgkin B-cell lymphomas		
Burkitt	0.4	64.1%
Diffuse large B cell	7.2	63.2%
Follicular	3.5	88.4%
Marginal zone	2.2	90.3%
Precursor B cell	1.5	68.9%
Non-Hodgkin T-cell and natural killer cell lymphomas		
Mycosis fungoides	0.6	90.9%
Peripheral T-cell	1.2	58.4%

الجدول (1): الأنماط الفرعية الشائعة للمفوما

عموماً تختلف خطط العلاج الكيميائي بين الأنواع الفرعية الرئيسية لسرطان الغدد اللمفاوية، إذ يتم علاج لمفوما لاهودجكن باستخدام CHOP (سيكلوفوسفاميد، ودوكسوروبيسين، وفينكريستين، وبريدنيزون) مع أو بدون ريتوكسيماب (R-CHOP)، وبنداموستين، ولينياليدوميد، فيما يتم علاج لمفوما هودجكين بالعلاج الكيميائي المشترك مع ABVD (دوكسوروبيسين، بليوميسين، فينبلاستين، وداكاربازين)، ستانفورد V (نظام علاج كيميائي يتكون من ميكلوريثامين، دوكسوروبيسين، فينبلاستين، فينكريستين، بليوميسين، إيتوبوسيد، وبريدنيزون)، أو BEACOPP (بليوميسين، إيتوبوسيد، دوكسوروبيسين، سيكلوفوسفاميد، فينكريستين، بروكاربازين، وبريدنيزون) مع العلاج الشعاعي.

وتشمل مضاعفات المعالجة الكيميائي اللاحقة كلاً من الاعتلال العصبي، وسمية القلب، والخباثات الثانوية مثل الرئة والثدي، وينبغي أخذها في الاعتبار عند اختيار نظام العلاج، وبمجرد تحقيق الشفاء يحتاج المرضى عادة إلى مراقبة روتينية لتحري المضاعفات والنكس.

يجب أن يتلقى المرضى لقاح المكورات الرئوية بعد ثمانية أسابيع على الأقل مع تطعيمات إضافية مناسبة للعمر لأن سرطان الغدد اللمفاوية هو حالة مثبطة للمناعة[1,2].



Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma differences

DIFFERENCES	NON-HODGKIN LYMPHOMA	HODGKIN LYMPHOMA
PREVALENCE	8th most common cancer.	Relatively rare.
AGES MOST IMPACTED	65 and older.	20 to 40 and 65 and older.
TYPES	2 main types. Over 70 subtypes.	2 main types. 4 subtypes.
DIAGNOSTIC CRITERIA	No Reed-Sternberg cells present.	Reed-Sternberg cells present.
5-YEAR SURVIVAL RATES	74%.	88%.

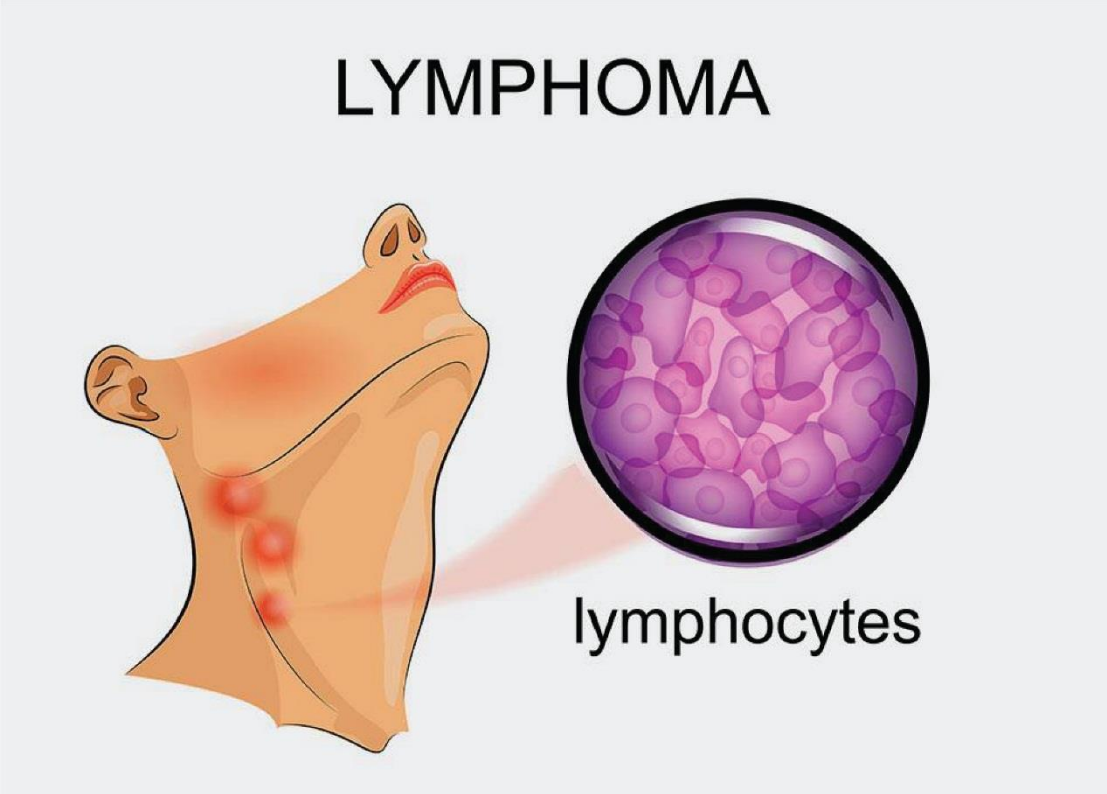
الشكل (1): بعض الاختلافات بين نمطي اللمفوما

الفصل الثاني

اللمفوما

تمهيد:

يُعتبر التصنيف المرضي للمفوما هودجكن معروف جيداً حيث أن النوع الفرعي للتصلب العقدي هو الأكثر شيوعاً ويحدث في ما يصل إلى ثلاثة أرباع الحالات، فيما يكون التصنيف المرضي للمفوما لاهودجكن أكثر تعقيداً، وتعتبر تصنيفات سرطان الغدد اللمفاوية الأوروبية والأمريكية المنقحة (REAL) ومنظمة الصحة العالمية (WHO) مقبولة على نطاق واسع، وتشمل الأنواع الفرعية النسيجية للمفوما لاهودجكن الحالات منخفضة ومتوسطة وعالية الدرجة، ويعتبر NHL المنخفض الدرجة أو ما يسمى بالـ NHL الخامل ذو مسار سريري طويل ولكن العلاج عادة لا يتحقق إلا إذا كان المرض موضعاً بشكل تام، وعلى النقيض من ذلك فإن سرطان الغدد اللمفاوية العدواني أي NHL من الدرجة العالية والمتوسطة، غالباً ما يكون مرضاً سريع التقدم ويتميز بمعدلات انتشار عالية، ويؤدي علاج NHL العدواني مع العلاج الكيميائي المركب إلى استشفاء طويل الأمد لدى نسبة من المرضى، وتم تصميم مؤشرات الإنذار بهدف تحديد المرضى المعرضين لخطر تطور المرض.



عند التشخيص ثبت أن ثلاثة عوامل رئيسية تؤثر سلباً على التشخيص بما في ذلك حالة الأداء، ومستوى اللاكتات ديهيدروجيناز في الدم، وخاصة مرحلة آن أربور التي تعكس المدى التشريحي للمرض.

قد تؤدي الكتلة الورمية الضخمة التي يزيد قطرها عن 10 سم إلى زيادة خطر تطور المرض، هذه العوامل الإنذارية مفيدة لضمان مجموعات المرضى القابلة للمقارنة بين التجارب السريرية والحصول على بيانات مماثلة، وباستخدام هذه العوامل، يمكن تطبيق الاستراتيجيات العلاجية الأكثر ملاءمة لكل مريض[3].

الوبائية:

من المتوقع تشخيص أكثر من 82000 مريض جديد بسرطان الغدد اللمفاوية في عام 2019، وهو ما يمثل 4.7% من جميع حالات السرطان الجديدة في الولايات المتحدة.

معدل البقاء على قيد الحياة الحالي لمدة خمس سنوات في حالة لمفوما لاهودجكن هو 72%، وفي حالة لمفوما هودجكن هو 86.6%، ومن المتوقع أن يموت ما يقرب من 21000 شخص بسبب سرطان الغدد الليمفاوية في عام 2019، وهو ما يمثل 3.5% من جميع وفيات السرطان، وترتفع نسبة الإصابة بلمفوما لاهودجكن لدى الرجال والبيض، وتزداد مع تقدم العمر.

يبلغ متوسط عمر المرضى عند تشخيص لمفوما لاهودجكن 67 عاماً ويبلغ متوسط العمر عند الوفاة 76 عاماً، ويتم تشخيص لمفوما هودجكن بشكل شائع عند عمر 20 إلى 34 عاماً؛ ومع ذلك، فإن متوسط العمر عند الوفاة هو 68 بسبب ارتفاع معدل البقاء على قيد الحياة بين المرضى الأصغر سناً.

عوامل الخطر:

تزيد المسببات الوراثية والمعدية والالتهابية من خطر الإصابة بسرطان الغدد اللمفاوية، أقارب الدرجة الأولى للمرضى الذين يعانون من لمفوما لاهودجكن ولمفوما هودجكن لديهم خطر متزايد بنسبة 1.7 مرة و3.1 مرة على التوالي للإصابة بسرطان الغدد اللمفاوية، إذ يرتبط التاريخ العائلي لنوع فرعي معين من سرطان الغدد اللمفاوية بتطور نفس النوع الفرعي[4].

هناك ثلاث آليات رئيسية تزيد العدوى من خلالها من خطر الإصابة بسرطان الغدد اللمفاوية:

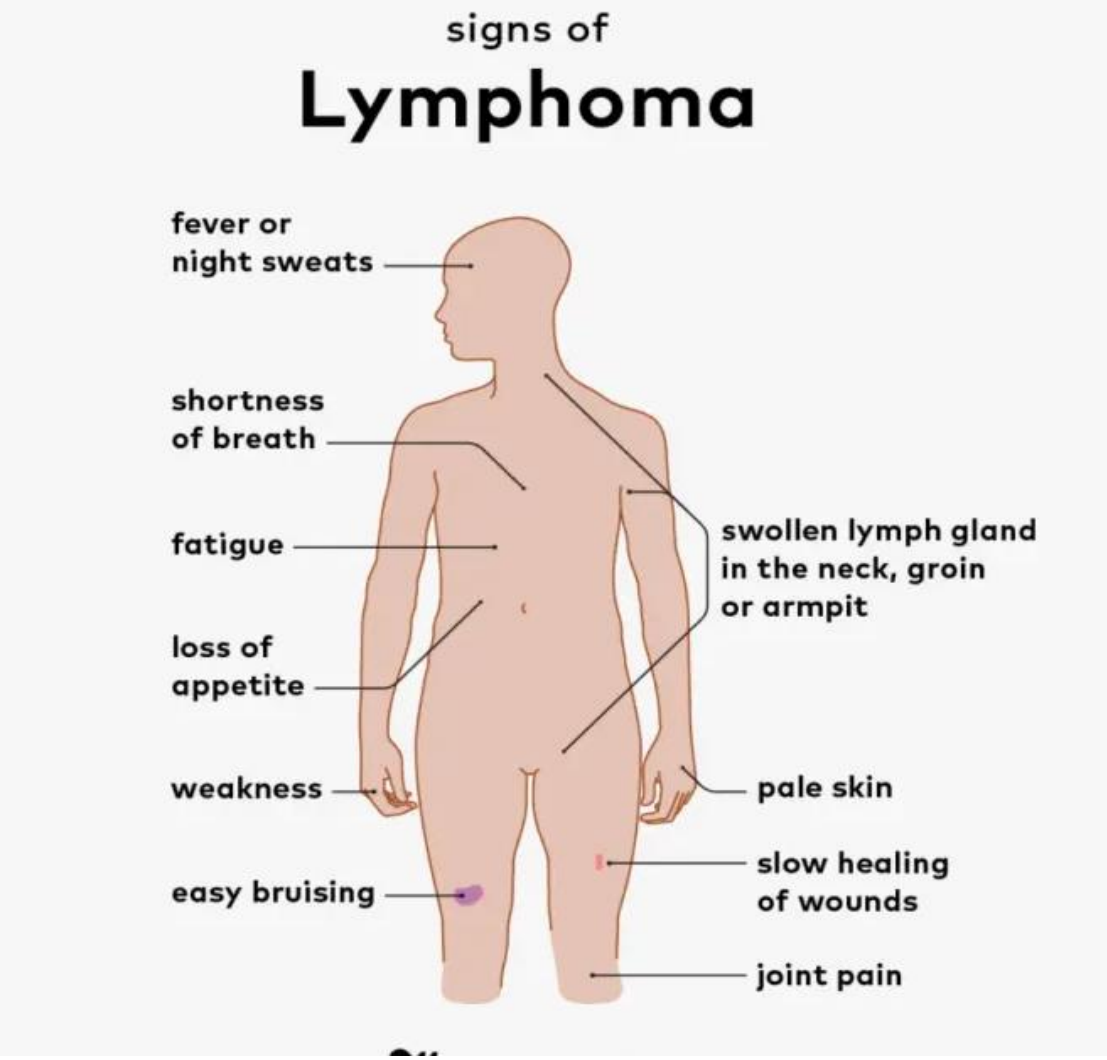
- التحول المباشر للخلايا اللمفاوية.
- تثبيط المناعة.
- التحفيز المستضدي المزمن[5].

ويعتبر كل من التهاب المفاصل الرثياني، والذئبة الحمامية الجهازية، ومتلازمة جوغرن، والتهاب الجلد والعضلات، والداء الزلاقي حالات التهابية تزيد من خطر الإصابة بسرطان الغدد اللمفاوية من خلال أسباب خاصة بالمرض والاستخدام المزمن للأدوية المثبطة للمناعة[6].

وتشمل عوامل الخطر القابلة للتعديل التدخين الحالي أو السابق[7] والسمنة (مشعر كتلة الجسم 30 كغ لكل متر مربع أو أعلى)[8]، كما ترتبط زراعة الثدي والتعرض للمبيدات الحشرية على المدى الطويل بلمفوما لاهودجكين[9,10].

الموجودات السريرية:

يظهر سرطان الغدد اللمفاوية عادة على شكل اعتلال غدي غير مؤلم، ويمكن أن يتزايد اعتلال الغدة ويتضاءل على مر السنين أو ينطوي على اعتلال غدي سريع التقدم في الأنواع الفرعية الأكثر عدوانية.



الشكل (2): من علامات اللمفوما

تظهر لمفوما هودجكن عادة في العقد اللمفاوية فوق الحجاب الحاجز، فيما يمكن أن تنشأ لمفوما لاهودجكن في أي مكان في الجسم، مع أنواع فرعية محددة تنشأ في الجهاز الهضمي أو الجلد أو الجهاز العصبي المركزي، وتحدث الأعراض الجهازية للحمى وفقدان الوزن غير المبرر والتعرق الليلي في مجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من مرض أكثر تقدماً.

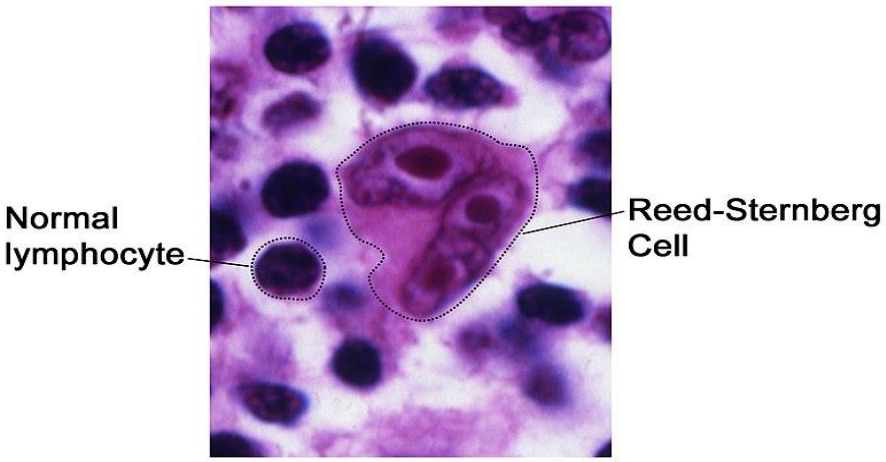
ينتشر سرطان العقد اللمفاوية إلى المواقع الخارجية عن طريق الغزو المباشر أو عن طريق الانتشار الدموي إلى الطحال أو الكبد أو الرئتين أو نقي العظام[11,12].

يمكن أن تظهر الأورام اللمفاوية عالية الدرجة كحالات طوارئ ورمية بسبب الضغط الهيكلي الناتج عن الورم المتضخم بما في ذلك متلازمة الوريد الأجوف العلوي، أو ضغط الحبل الشوكي الخبيث فوق الجافية، أو انصباب التامور الخبيث[13].

تعد متلازمة نظيرة الورمية (Paraneoplastic) نادرة مع سرطان الغدد اللمفاوية، وتحدث على شكل تنكس مخيخي نظير الورم في لمفوما هودجكين وكالتهاب الجلد والعضلات والتهاب العضلات في لمفوما هودجكن وغير هودجكين[14].

التشخيص:

يتم تشخيص سرطان الغدد اللمفاوية عادة باستخدام خزعة العقدة اللمفاوية المفتوحة، بناءً على الشكل والكيمياء المناعية وقياس التدفق الخلوي[15]، وعلى الرغم من أن الرشف بالإبرة الدقيقة والخزعة الإسفينية غالباً ما يكونان جزءاً من التقييم الأولي لأي اعتلال عقدي لمفاوي إلا أن أياً منهما لن يوفر أنسجة كافية لتشخيص سرطان العقد اللمفاوية بسبب الحاجة إلى تأكيد لمفوما هودجكين عبر وجود خلايا ريد ستيرنبرغ[16,17].



الشكل (3): خلية ريدسترنبرغ في لمفوما هودجكن

التصنيف المرحلي:

تم تطوير نظام (Ann Arbor) للتصنيف المرحلي في البداية في عام 1971 للتقييم المرحلي للمفوما هودجكن، وتم تعديله لاحقاً في لمفوما لاهودجكن، وقام نظام تصنيف (Lugano) بتعديل المراحل من خلال دمج نتائج التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني/التصوير المقطعي المحوسب (PET-CT) لتحديد مراحل سرطان الغدد اللمفاوية.

Lugano Classification for Staging Lymphoma

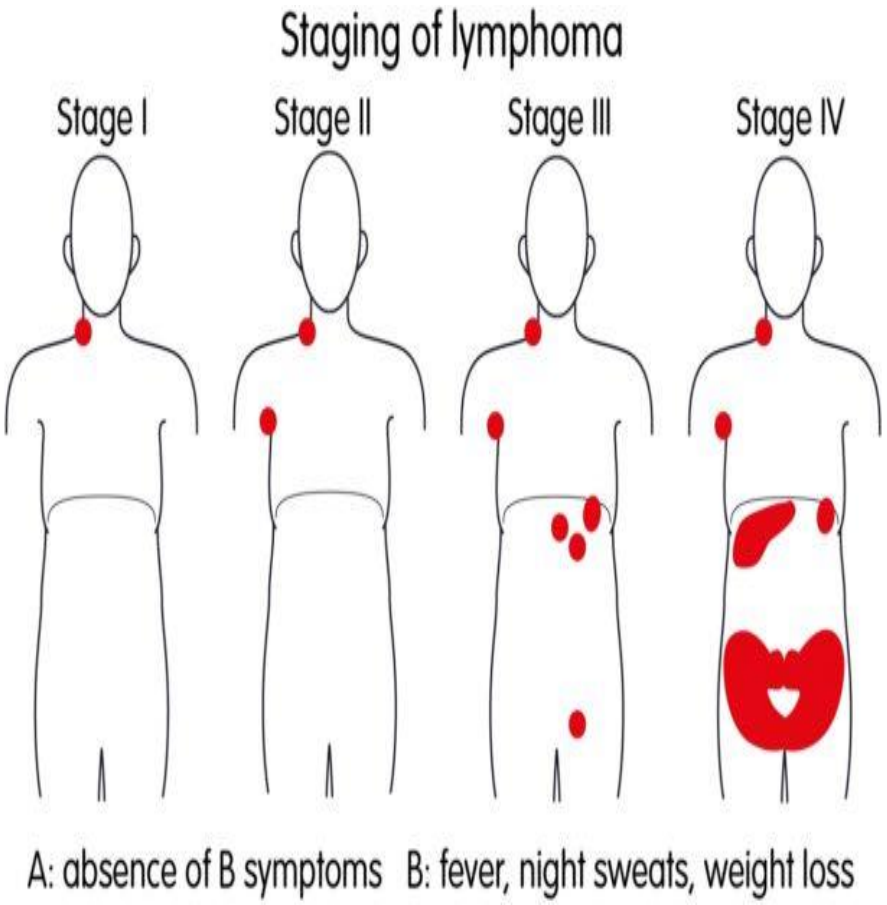
Stage*	Description of disease from positron emission tomography/ computed tomography results
I	Single nodal group or single extralymphatic lesion
II†	Multiple nodal groups on same side of diaphragm or with limited contiguous extralymphatic involvement
III	Multiple nodal groups on both sides of the diaphragm; may involve the spleen
IV	Noncontiguous extralymphatic involvement

*—Staging for Hodgkin lymphoma is further subdivided for systemic symptoms; A for absence of symptoms or B for fevers > 101.3°F (38.5°C), drenching night sweats, or 10% (of body weight) unintentional weight loss over the past six months.
†—Stage II may also be classified as bulky disease (> 10-cm mass), which may be treated as limited or advanced disease based on several prognostic factors.

الجدول (2): التصنيف المرحلي للمفوما

يتم استخدام التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET-CT) في الأنواع الفرعية من سرطان الغدد اللمفاوية الشرهة للفلوروديوكسي غلوكوز، مع استخدام الأعراض وحدها لتحديد مرحلة الأنواع الفرعية المتبقية.

يتضمن نظام التصنيف المرحلي الجديد تصنيفين قائمين على الأعراض: A (غياب الأعراض) وB (وجود الحمى، وفقدان الوزن، والتعرق الليلي) للمفوما هودجكن، ويوصى الآن بإجراء خزعة نقي العظم فقط في حالة سرطان الغدد الليمفاوية في الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة مع نتيجة PET-CT سلبية[18].



الشكل (4): التصنيف المرحلي للمفوما

الإنذار:

يُستخدم مؤشر الإنذار الدولي على نطاق واسع لجميع الأنواع الفرعية من لمفوما لاهودجكن، ويستخدم حرز الإنذار الدولي للمفوما هودجكن[19,20].

Comparison of Prognostic Indices in Lymphoma

Non-Hodgkin	Hodgkin
International Prognostic Index	**International Prognostic Score**
Criteria	
Age > 60	Age > 45
Elevated serum lactate dehydrogenase	Male sex
Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≥ 2*	Serum albumin concentration < 4.0 g per dL (40 g per L)
Ann Arbor stage III or IV disease†	Hemoglobin concentration < 10.5 g per dL (105 g per L)
Extranodal sites > 1	Ann Arbor stage IV disease†
	Leukocytosis (≥ 15,000 µL [15 × 10^9 white blood cells per L])
	Lymphopenia (< 600 lymphocytes per µL [0.6 × 10^9 per L], or < 8% of total white blood cell count)
Total score ____	Total score ____
Five-year overall survival rate based on number of criteria from International Prognostic Index/Score	
Score 0 or 1 = 73%	Score 0 = 89%
Score 2 = 51%	Score 1 = 90%
Score 3 = 43%	Score 2 = 81%
Score 4 or 5 = 26%	Score 3 = 78%
	Score 4 = 61%
	Score ≥ 5 = 56%

Note: Each criterion = 1 point.
*—Eastern Cooperative Oncology Group performance status: 0 = fully active, 1 = ambulatory but restricted to light work, 2 = ambulatory but unable to carry out activities, 3 = limited self-care only, 4 = bedridden, 5 = dead.
†—Ann Arbor stage III = multiple nodal groups on both sides of the diaphragm, may involve the spleen; stage IV = noncontiguous extralymphatic involvement.

الجدول (3): المقارنة بين مؤشر الإنذار الدولي للمفوما لاهودجكن وحرز الإنذار الدولي للمفوما هودجكن

التدبير:

يتكون علاج سرطان الغدد اللمفاوية من العلاج الكيميائي وحده أو بالمشاركة مع العلاج الشعاعي[21]، ولا ينصح بالعلاج الشعاعي وحده إذ يمكن أن تؤدي السمية الناتجة عن العلاج الشعاعي إلى مضاعفات خطيرة طويلة المدى كالسرطانات الثانوية في المنطقة المعرضة للتشعيع بما في ذلك سرطان الثدي أو الرئة[22]، بالإضافة إلى ذلك يمكن

للمرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي أن يصابوا لاحقاً بسرطان الثدي أو الرئة أو الجلد أو ابيضاض الدم النقوي الحاد[23,24].

الشكل (5): من الخيارات العلاجية للمفوما

يكون المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً عند التشخيص عادة ذوي نتائج أسوأ بغض النظر عن مرحلة المرض، وتوصي الشبكة الوطنية للسرطان الشامل (NCCN) بتجنب بعض عوامل العلاج الكيميائي لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً، ويجب أن يركز الطبيب على اتخاذ القرار المشترك عند مناقشة خيارات العلاج مع جميع المرضى، ولكن بشكل خاص لأولئك الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً بما في ذلك ما إذا كان يجب على المريض متابعة العلاج[25].

العلاج القياسي للمفوما هودجكن هو ABVD (دوكسوروبيسين [أدرياميسين]، بليوميسين، فينبلاستين [فيلبان]، وداكاربازين)، ولكن هناك أنظمة أخرى مثل ستانفورد V (دوكسوروبيسين، فينبلاستين، ميكلوريثامين، إيتوبوسيد [توبوسار]، فينكريستين، بليوميسين، وبريدنيزون) وBEACOPP المتصاعد، ويمكن استخدام (بليوميسين، إيتوبوسيد، دوكسوروبيسين، سيكلوفوسفاميد، فينكريستين، بروكاربازين [ماتولان]، وبريدنيزون)[21,26].

ويختلف علاج لمفوما لاهودجكين اعتماداً على الأنسجة، ولكنه غالباً ما يستخدم علاجات مثل CHOP (سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فينكريستين، وبريدنيزون) مع أو بدون ريتوكسيماب (ريتوكسان؛ R-CHOP)، وهو جسم مضاد أحادي النسيلة مخصص للخلايا اللمفاوية البائية الإيجابية لـ CD20[27].

تُستخدم أيضاً أدوية أخرى مثل البنداموستين (بينديكا)، وهو عامل مؤلكل، ولينياليدوميد (ريفليميد) في العديد من علاجات ليمفوما اللاهودجكين[28,29].

خلصت مراجعة (Cochrane) التي فحصت سبع تجارب تتكون من أكثر من 2500 مريض بالغ مصاب بلمفوما هودجكن المبكر إلى أن استخدام العلاج المركب يمكن أن يزيد من البقاء على قيد الحياة بدون تقدم مع اختلاف بسيط بين معدلات البقاء الإجمالية[30].

وتشمل المضاعفات قصيرة المدى الناجمة عن العلاج الشعاعي الغثيان والإقياء والصداع والتعب والتهاب الجلد، كما يمكن أن يؤدي العلاج الشعاعي أيضاً إلى مضاعفات على المدى الطويل بما في ذلك سمية القلب والرئة، أو قصور الغدة الدرقية، أو سرطان الثدي أو الرئة[21,31]، وعموماً يمكن تجنب العلاج الشعاعي في المرضى الذين يعانون من سرطان الغدد اللمفاوية في المرحلة IA أو IIA دون مرض ضخم[22].

فترات إعادة التقييم:

يجب استخدام فحوصات PET-CT وتسجيل (Deauville scoring) اللاحق، لتقييم الاستجابة للعلاج الكيميائي في لمفوما لاهودجكين وهودجكين[22,32]، حيث تعتبر النتيجة 3 أو أقل حالة هدأة كاملة في لمفوما لاهودجكين ويجب أن تُختتم دورة العلاج الحالية، فيما تعتبر الدرجة 4 أو 5 مؤشراً للنظر في تصعيد العلاج[22] وقد ثبت أن المرضى الذين يعانون من لمفوما هودجكن الحاصلين على درجة دوفيل 1 أو 2 لديهم ترقي مماثل ونتائج الوفيات بين العلاج الشعاعي وعدم العلاج الإضافي[31]، ويجب أن يتلقى المرضى الذين يحصلون على درجة 3 أو 4 علاجاً كيميائياً و/أو علاجاً شعاعياً إضافياً، وتشير الدرجة 5 إلى الحاجة إلى إجراء خزعة (استئصالية أو إسفينية) بالإضافة إلى العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي إذ ينبغي اعتبار الخزعة الإيجابية مرضاً مقاوماً[22].

الفصل الثالث

المتابعة اللاحقة والكتل الورمية المتبقية

النكس الورمي:

تختلف معدلات النكس في لمفوما لاهودجكين وتعتمد على النوع الفرعي المحدد، النوع الفرعي الأكثر شيوعاً، وهو سرطان الغدد اللمفاوية البائية الكبيرة المنتشرة، لديه معدل انتكاس مدى الحياة بنسبة 40%[33]، ويحدث الانتكاس مدى الحياة في لمفوما هودجكن في 10% إلى 15% من المرضى الذين يعانون من المرض في مرحلة مبكرة و40% من المرضى الذين يعانون من مرض في مرحلة متقدمة[34].

المتابعة اللاحقة:

يحتاج المرضى الذين حققوا هدأة إلى مراقبة روتينية لمراقبة المضاعفات والانتكاسات، بالإضافة إلى الفحوصات المناسبة للعمر التي أوصت بها فرقة العمل المعنية بالخدمات الوقائية بالولايات المتحدة[35]، وتشمل مضاعفات علاج سرطان الغدد اللمفاوية الأورام الخبيثة الثانوية (مثل الثدي والرئة والجلد والكولون)، وأمراض القلب، والعقم، واختلال وظائف الغدد الصماء والاضطرابات العصبية والنفسية، وتحدد إرشادات NCCN الحالية معايير مراقبة محددة للمتابعة والوقاية من الأمراض الثانوية[22].

يعتمد مدى وتواتر المتابعة تحديداً على النوع الفرعي النسيجي للورم اللمفاوي، ويجب على المرضى المتابعة مع طبيب الأورام كل ثلاثة إلى ستة أشهر خلال العامين الأولين، وكل ستة إلى 12 شهراً حتى العام الثالث، ثم سنوياً بعد ذلك، وبعد خمس سنوات من شفاء المريض من السرطان، يمكن تحويله إلى طبيب الرعاية الأولية[36].

في المريض غير العرضي، لا يُقدم التصوير الروتيني تحسناً في النتائج كما أنه لا يضيف فوائد سريرية أخرى[37,38].

يجب استخدام تصوير المراقبة في المرضى الذين أبلغوا عن أعراض أو الذين هم عرضة لخطر الانتكاس في مكان لا يمكن فحصه بسهولة والذين قد يكونون مرشحين للعلاج، ومع ذلك، تنص إرشادات التصوير الخاصة بـ NCCN لمراقبة سرطان الغدد اللمفاوية على أنه من المقبول إجراء تصوير شعاعي للصدر أو تصوير مقطعي محوسب للصدر كل ستة إلى 12 شهراً خلال أول عامين ثم سنوياً لمدة ثلاث إلى خمس سنوات بعد العلاج[38]، ولا يُنصح عموماً بإجراء تصوير مراقبة باستخدام فحوصات PET-CT بعد هدأة كاملة[37,38].

التمنيع:

يجب أن يتلقى جميع المرضى الذين يعانون من سرطان الغدد اللمفاوية التطعيم ضد المكورات الرئوية في البداية بلقاح متقارن للمكورات الرئوية 13 (Prevnar 13)، يليه بعد ثمانية أسابيع على الأقل لقاح متعدد السكاريد للمكورات الرئوية 23 (PPSV23؛ Pneumovax 23) ثم PPSV23 آخر بعد خمس سنوات على الأقل[39].

يجب ألا يأخذ المرضى الذين يتلقون الأجسام المضادة للخلايا البائية التطعيم السنوي ضد الأنفلونزا، ويُمنع إعطاء اللقاحات الحية أثناء العلاج الكيميائي، ويجب استئناف اللقاحات الروتينية التي أوصت بها مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها (CDC)، بما في ذلك أي لقاحات معطلة أو حية موصى بها بعد ثلاثة أشهر من العلاج الكيميائي أو ستة أشهر بعد العلاج بالأجسام المضادة للخلايا البائية[40,41]، ويجب أن يأخذ المرضى الذين يتلقون عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم سلسلة من ثلاث جرعات من لقاح المستدمية النزلية من النوع ب بدءاً من ستة إلى 12 شهراً بعد نجاح عملية الزرع، ويجب أن تتلقى جهات الاتصال المنزلية التحصينات المناسبة الموصى بها من قبل مراكز مكافحة الأمراض والوقاية منها[40].

الكتل الورمية المتبقية ودورPET-Scan:

في علم الأورام الطبي يتم تقييم الاستجابة للعلاج تقليدياً باستخدام الإجراءات الشعاعية القياسية كالتصوير المقطعي المحوسب المعزز (CeCT) للكشف عن انكماش الورم الناجم عن العلاج، ويتم تصنيف معايير تقييم الكتلة المتبقية أحادية البعد (RM) فيما يسمى بمعايير تقييم الاستجابة في معايير الأورام الصلبة (RECIST)، وذلك بفضل الاستخدام المنهجي للتصوير الوظيفي باستخدام التصوير الومضاني بالجاليوم 67Ga، والأهم من ذلك كله بالنسبة للتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني بالفلوروديوكسي جلوكوز (FDG-PET)، أصبح من الواضح أن معايير الأبعاد لتقييم استجابة الورم، بناءً على التغيرات في حجم الورم، كانت غير كاملة في العديد من أنواع السرطان، والأهم من ذلك كله في سرطان الغدد اللمفاوية، ويستغرق انكماش الورم الناجم عن العلاج الكيميائي وقتاً ويمكن أن تستغرق الكتلة الورمية المتبقية سنوات بعد العلاج لتختفي[42].

في الملاحظة الأصلية لـ(Radford) وآخرين، تم إجراء تصوير شعاعي للصدر بانتظام أثناء المتابعة السريرية لـ 110 مرضى مصابين بسرطان الغدد اللمفاوية من نمط لمفوما هودجكين (HL) والذين ظهروا في الأساس مع آفة منصفية كلاسيكية ضخمة، وتم علاجهم بالعلاج الكيميائي و/أو العلاج الإشعاعي، ما يصل إلى 59% من التغيرات الشعاعية المتبقية خضعت لمزيد من الانكماش بعد السنة الأولى من المتابعة و45% منها عادت إلى وضعها الطبيعي. في الواقع، على الرغم من الاستجابة الجيدة جداً للعلاج فإن علاج HL يمكن أن يؤدي إلى اكتشاف كتلة متبقية بواسطة CeCT فيما يصل إلى 80% من المرضى، وفي أغلب الأحيان في المنصف الأمامي دون أي دليل سريري على

انتكاسة المرض أو تطوره، وتمت مواجهة هذا التحدي من خلال التصوير الوظيفي ولا سيما التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)، حيث يتم الحفاظ على امتصاص FDG بواسطة أنسجة ورمية قابلة للحياة، بشكل مستقل عن التغيرات في حجم الورم، وأثبت التصوير الوظيفي المدمج مع FDG-PET وCeCT في جلسة مسح واحدة لكامل الجسم (PET/CT) تفوقه على CeCT لتقييم الاستجابة للعلاج في هذا السياق السريري[42].

يعتمد هذا النهج الحديث لتقييم فعالية العلاج على طريقة تصوير متقدمة تهدف إلى تتبع نشاط تحلل السكر في الخلايا والتي أثبتت قدرتها على التقاط حتى الحد الأدنى من الأنسجة الورمية القابلة للحياة المتبقية في نهاية العلاج، وتعتمد القدرة المميزة لنظير الجلوكوز F-Fluordo-deoxy-D-glucose18 (FDG) على تتبع الأنسجة الورمية على ارتفاع معدل التمثيل الغذائي للورم والذي ثبت أنه أعلى بمئة مرة من الأنسجة الطبيعية، وهو ما يمثل نشاط "تأثير Warburg" المعروف الذي وصفه عالم وظائف الأعضاء الألماني Warburg.

من ناحية أخرى يُظهر نسيج لمفوما هودجكن بنية ورمية مختلفة تماماً مقارنة بالأورام الأخرى والتي تتميز بعدد قليل من الخلايا الورمية المتناثرة، وخلايا ريد–ستيرنبرغ وهودجكين (HRS) المدمجة في أنسجة البيئة الدقيقة غير الورمية (ME) السائدة إلى حد كبير من الخلايا "التابعة"، (خلايا ME) مثل الخلايا البلعمية، والخلايا اللمفاوية التائية والبائية، والحمضات، وخلايا البلازما، والخلايا البطانية، وتتميز خلايا ME أيضاً بنشاط تحلل عالي جداً: في الدراسات المخبرية لـ HRS أظهرت أن الإنزيمات المحللة للسكر تمثل أكثر من 40% من البروتينات المستردة في المادة السطحية[42].

تدعم هذه البنية المجهرية المميزة الأداء المتفوق للتصوير الوظيفي باستخدام FDG-PET مقارنة بالطرق الشعاعية القياسية لتقييم الاستجابة أثناء وبعد العلاج في HL.

أثناء تحفيز خلايا HRS على القتل، يقوم العلاج الكيميائي أيضاً بإيقاف تشغيل شبكة السيتوكينات، التي تنشط خلايا HRS الورمية وبالتالي إيقاف النشاط الوظيفي لخلايا ME في نفس الوقت، في الختام تعمل هذه الكتلة المزدوجة من امتصاص FDG في هاتين المقصورتين الخلويتين المختلفتين بمثابة "مضخم" لإشارة PET، مثل مضخم "HiFi" للإشارة الصوتية.

يتمثل نطاق العلاج الشعاعي "المدمج" (cRT) بعد العلاج الكيميائي في استئصال أقلية من الأنسجة الورمية التي لا تزال نشطة في التمثيل الغذائي وتنجو من علاج كيميائي فعال للغاية، وفي كثير من الأحيان داخل كتلة متبقية بعد العلاج الكيميائي (RM)، ويهدف العلاج بالتصوير المقطعي المحوسب (CRT) الموجه بالتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) إلى علاج الأنسجة الورمية المستمرة والقابلة للحياة، مع تجنب السمية غير المبررة لأكبر جزء من المرضى سلبيي التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)[42].

في واقع الأمر على الرغم من الأدلة في التصوير المقطعي المحوسب على وجود كتلة متبقية بعد العلاج الكيميائي، باعتباره نذيراً محتملاً لـ HL المتبقي فقد أثبتت القيمة التنبؤية السلبية (NPV) لـ PET/CT السلبية أنها عالية جداً حيث تتراوح بين 80% و100%، اعتماداً على فعالية نظام العلاج الكيميائي المُعطى وبالتالي استبعاد احتمال استمرار المرض في الكتلة المتبقية سلبية PET.

أثبت القيمة التنبؤية السلبية لـ PET/CT بعد العلاج الكيميائي للمفوما هودجكن ارتباطاً وثيقاً بفعالية العلاج المقدم، حيث تراوحت من 94% لـ BEACOPP وتصاعدت إلى 86% لـ VEBEP[42].

الباب الثاني : القسم العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

❖ الخلفية:

تُعدّ اللمفوما من الأورام الخبيثة التي تصيب الجهاز اللمفاوي، وتشمل طيفًا واسعًا من الأنماط الورمية،أبرزها لمفوما هودجكن ولاهودجكن. وقد شهدت العقود الأخيرة تطورًا ملحوظًا في فهم بيولوجيا هذا المرض وتحسين نتائجه العلاجية، بفضل التقدم في تقنيات التشخيص والعلاج الكيميائي والشعاعي والمناعي . وعلى الرغم من أن معظم مرضى اللمفوما يستجيبون بشكل جيد للعلاج، إلا أن التحدي الأكبر يكمن في تقييم الكتل الورمية .المتبقية بعد نهاية المعالجة، وتحديد ما إذا كانت تمثل بقايا ورمية نشطة أو نسيجًا تليفيًا غير فعّال

❖ الآداب الطبية:

يمثل القرار المتعلق بإعادة المعالجة أو الاكتفاء بالمراقبة تحديًا أخلاقيًا سريريًا، خاصة عند غياب دلائل قاطعة على نشاط الكتلة. إذ إن الإفراط في العلاج يحمل خطر السمية والتأثير على جودة حياة المريض، بينما قد يؤدي التقليل منه إلى نكس المرض. لذلك، فإن الاعتماد على وسائل تشخيصية دقيقة، مثل التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني يجب أن يكون ضمن إطار مسؤولية مهنية وأخلاقية

❖ مبررات البحث:

- الحاجة إلى أدوات تقييم دقيقة لتحديد طبيعة الكتل الورمية المتبقية بعد العلاج.
- غياب بروتوكول محلي موحد يستند إلى بيانات حقيقية من بيئتنا السريرية.

- محدودية الدراسات الوطنية التي ربطت بين نتائج التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني وحدوث. النكس عند مرضى اللمفوما.

❖ **دوافع البحث:**

الاهتمام بتطوير القرارات السريرية المبنية على أدلة.

الرغبة في تحسين جودة المتابعة بعد العلاج عند مرضى اللمفوما.

المساهمة في بناء قاعدة بيانات محلية قد تُسهم لاحقًا في تطوير توصيات وطنية.

❖ **هدف البحث:**

يهدف هذا البحث إلى تقييم طبيعة الكتل الورمية المتبقية عند مرضى اللمفوما في نهاية المعالجة، وذلك بتحليل العلاقة بين بقاء الكتلة وخصائص المرضى السريرية والمرحلية ونتائج فحوص التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني مع محاولة استنتاج عوامل تساعد في التمييز بين الحالات التي تستدعي إعادة المعالجة وتلك التي لا تتطلبها

❖ **المشكلة البحثية:**

رغم شيوع الكتل الورمية المتبقية بعد العلاج، لا تزال هناك صعوبة في التمييز بدقة بين الورم الفعّال والنسيج المتليف غير النشط. ويؤدي هذا الغموض إلى تباين في القرارات السريرية، خصوصًا في غياب .مؤشرات واضحة تُبنى عليها خطة المتابعة أو العلاج الإضافي

السؤال البحثي:

هل يُمكن من خلال تحليل خصائص المرضى ونتائج التصوير الطبي، ولا سيما التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني،، التنبؤ بطبيعة الكتلة الورمية المتبقية، وتوجيه القرار السريري نحو المراقبة أو إعادة المعالجة؟

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

1. تصميم الدراسة :

أُجريت دراسة مقطعية راجعة (Retrospective Cross–Sectional Study) بهدف تقييم الكتل المتبقية ونتائج التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني/المحوسب (PET/CT) في نهاية العلاج الأولي لمرضى اللمفوما وربطها بحدوث النكس خلال فترة المتابعة.

2. مكان وإطار زمني للدراسة:

شملت الدراسة المرضى الذين تلقوا العلاج والمتابعة في قسم الأمراض الباطنية – شعبة أمراض الدم والأورام في مشفى المواساة الجامعي بدمشق، خلال الفترة الممتدة من 1 يناير 2019 ولغاية 31 ديسمبر 2024.

3. مجتمع الدراسة وعينة البحث:

ضمت عينة الدراسة 54 مريضاً تم تشخيصهم باللمفوما، وتوزعوا كالتالي:

- 29 مريضاً (53.7%) مصاباً بلمفوما هودجكن (Hodgkin Lymphoma).
- 25 مريضاً (46.3%) مصاباً بلمفوما لاهودجكن (Non–Hodgkin Lymphoma).

٤. معايير اختيار المرضى:

أ. معايير الاشتمال (Inclusion Criteria):

1. تشخيص مؤكد نسيجياً (بعد الخزعة) باللمفوما (هودجكن أو لاهودجكن).

2. إكمال البروتوكول العلاجي القياسي الأولي المحدد من قبل الفريق المعالج.

3. توفر فحص PET/CT لتقييم الاستجابة بعد الانتهاء من العلاج الأساسي، وذلك خلال مدة أقصاها 8 أسابيع من نهاية العلاج.

4. توفر سجل طبي يحتوي على بيانات ديموغرافية وكاملة حول المرحلة المرضية، نوع العلاج، ونتائج المتابعة.

5. مدة متابعة سريرية لا تقل عن 12 شهراً بعد فحص PET/CT النهائي، لتقييم حدوث النكس.

ب. معايير الاستبعاد (Exclusion Criteria):

1. عدم توفر فحص PET/CT بعد العلاج أو عدم إجرائه ضمن الإطار الزمني المحدد (خلال 8 أسابيع).

2. تلقي علاج غير مكتمل .

3. وجود مرض لمفومي انتكاسي أو مقاوماً للعلاج منذ البداية.

4. الإصابة المتزامنة أو السابقة بورم خبيث آخر.

5. السجلات الطبية المنقوصة أو غير المكتملة التي تمنع استخلاص البيانات الأساسية للدراسة.

5 . البروتوكولات العلاجية:

تلقى المرضى بروتوكولات علاجية قياسية حسب نوع اللمفوما ومرحلته، وشملت:

· لمفوما هودجكن: غالبية المرضى عولجوا ببروتوكول ABVD (دوكسوروبيسين، بليوميسين، فينبلاستين، داكاربازين). تمت إضافة العلاج الشعاعي التكاملي للمرضى ذوي الكتل الضخمة أو الاستجابة غير الكاملة حسب تقدير الطبيب المعالج.

· لمفوما لاهودجكن: عولج معظم المرضى ببروتوكول R–CHOP (ريتوكسيماب، سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فينكريستين، بريدنيزون). استخدمت أنظمة علاجية أخرى مثل Bendamustine مع ريتوكسيماب في بعض الحالات حسب النوع النسيجي والمرحلة.

6. تقييم الاستجابة والتصوير:

· جهاز التصوير: أُجري فحص PET/CT باستخدام الماسح الضوئي.

· بروتوكول التصوير: تم حقن المرضى بجرعة من نظير الفلورودیوكسي غلوكوز (FDG–18) حسب الوزن (عادة 3.7–5.5 MBq/كغ)، بعد صيام لمدة 6 ساعات على الأقل وضمان مستوى سكر دم مناسب.

· تفسير النتائج: فُسرت نتائج PET/CT بعد العلاج باستخدام معيار ديفيل (Deauville Score – DS) ذي الخمس نقاط:

· النتيجة السلبية (DS 1–3): اعتبرت مؤشراً على الاستجابة المرضية الكاملة (Metabolic Complete Response).

· النتيجة الإيجابية (DS 4–5): اعتبرت مؤشراً على المرض المتبقي (Residual Metabolic Disease).

7. تعريف النقطة النهائية للدراسة (Endpoint):

· النكس (Relapse): عُرّف على أنه ظهور أدلة سريرية، شعاعية (بما في ذلك PET/CT إيجابي جديد)، أو نسيجية على عودة المرض في أي موقع بعد تحقيق هجوع أولي. تم تحديد تاريخ النكس من خلال مراجعة السجلات الطبية والتقارير الشعاعية.

8. جمع البيانات:

تم جمع البيانات من السجلات الطبية الورقية والإلكترونية للمرضى باستخدام استمارة جمع بيانات معدة مسبقاً، وشملت المتغيرات التالية:

· البيانات الديموغرافية: العمر، الجنس.

· البيانات السريرية: نوع اللمفوما، المرحلة السريرية حسب نظام آن آربور (Ann Arbor).

· البيانات العلاجية: نمط المعالجة (كيميائي فقط أو كيميائي وشعاعي)، البروتوكول المستخدم.

· البيانات الشعاعية: وجود كتلة متبقية في التصوير المقطعي المحوسب (CT) بعد العلاج، ونتيجة فحص PET/CT (سلبية/إيجابية بناءً على معيار ديفيل).

· بيانات المتابعة: حدوث النكس وتاريخه، ومدة المتابعة.

9. الاعتبارات الأخلاقية:

تمت الموافقة على إجراء الدراسة من قبل اللجنة الأخلاقية في مشفى المواساة الجامعي. ونظراً لطبيعة الدراسة الراجعة، تم الاعتماد على البيانات الموجودة سلفاً مع الحفاظ على سرية المعلومات

وسرية هوية المرضى بشكل كامل، حيث لم يتم جمع أي بيانات تعريف شخصية في استمارة جمع البيانات.

الفصل الثالث: الدراسة الإحصائية

تم تحليل البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي الإصدار 25 (IBM SPSS Statistics Version 25). وُصفت البيانات الكمية (المستمرة) باستخدام المتوسط الحسابي والانحراف المعياري (Mean ± Standard Deviation)، بينما وُصفت البيانات النوعية (الاسمية) باستخدام التكرارات والنسب المئوية (Frequencies and Percentages).

4.2 الاختبارات الإحصائية المستخدمة

تم اختيار الأساليب الإحصائية المناسبة حسب نوعية وطبيعة البيانات:

· اختبار مربع كاي (Chi-square Test) أو اختبار فيشر الدقيق: لتحليل العلاقة بين المتغيرات النوعية وحدوث النكس

· اختبار ت للعينات المستقلة (Independent Samples T-test): لمقارنة متوسطات العمر بين المجموعات

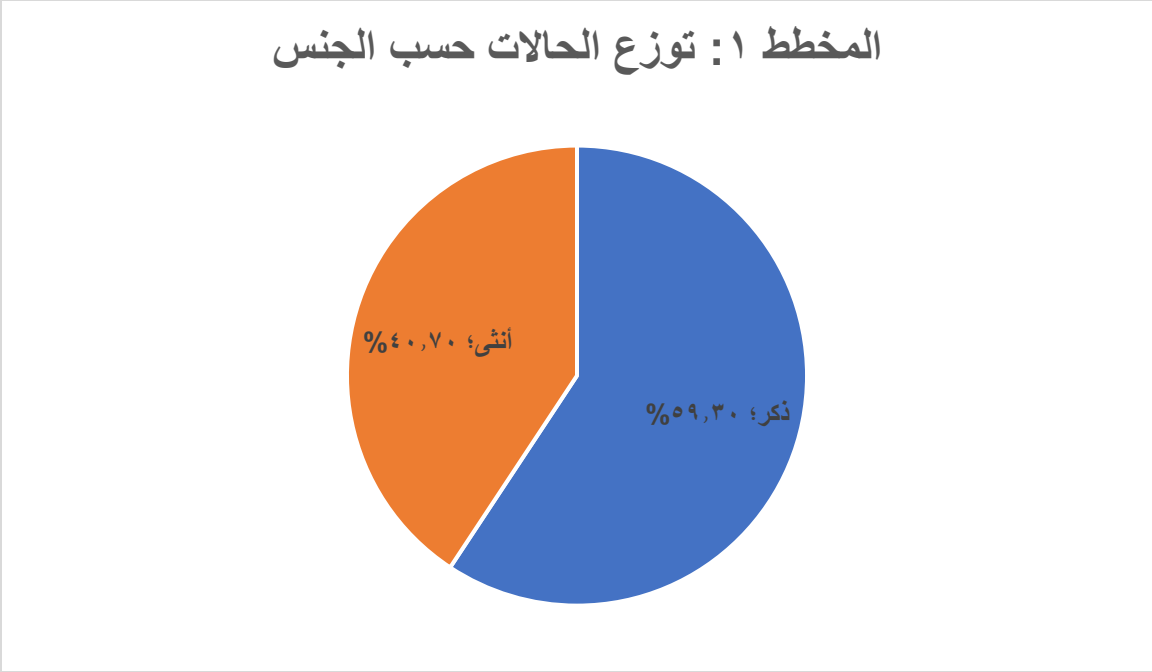
النتائج الوصفية للعينة:

1-توزع الحالات حسب الجنس:

يعكس هذا الجدول النمط الديموغرافي العام للعينة، حيث شكّل الذكور ما يقارب الثلثين (59.3%) والإناث ما يقارب الثلث (40.7%)، وهو نمط وبائي معروف في بعض أنماط اللمفوما، مما قد يؤثر على تحليل الاستجابة والإنذار.. يشير هذا التوزيع إلى ضرورة أخذ الجنس بالحسبان عند تحليل عوامل الخطورة.

الجدول (1): توزع الحالات حسب الجنس

الجنس	عدد المرضى	النسبة(%)
ذكر	32	59.3
أنثى	22	40.7
المجموع	54	100

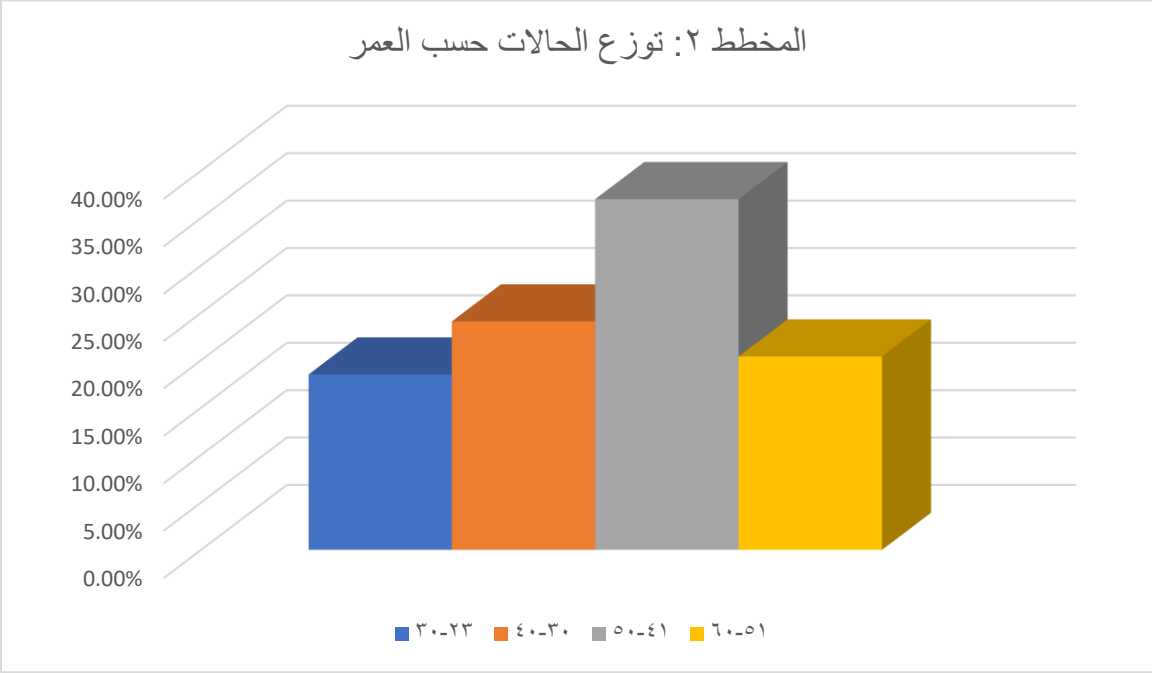


2-توزع الحالات حسب العمر:

يعرض هذا الجدول التركيبة العمرية للعينة، حيث تركزت النسبة الأكبر (37%) في الفئة المتوسطة (41-50 سنة)، وهي الفئة الأكثر شيوعًا للإصابة باللمفوما في الدراسات السكانية.

يليها الفئة العمرية (30-40) بلغت نسبة الإصابة فيها 24.1% ثم الفئة العمرية (51-60) حيث بلغت نسبة الإصابة فيها 20.4% وكانت النسبة الأصغر للفئة العمرية (23-30) حيث بلغت نسبة الإصابة فيها 18.5%

الجدول(٢) توزع الحالات حسب العمر		
العمر	عدد المرضى	النسبة(%)
23-30	10	18.5%
30-40	13	24.1%
41-50	20	37%
51-60	11	20.4%
المجموع	54	100%



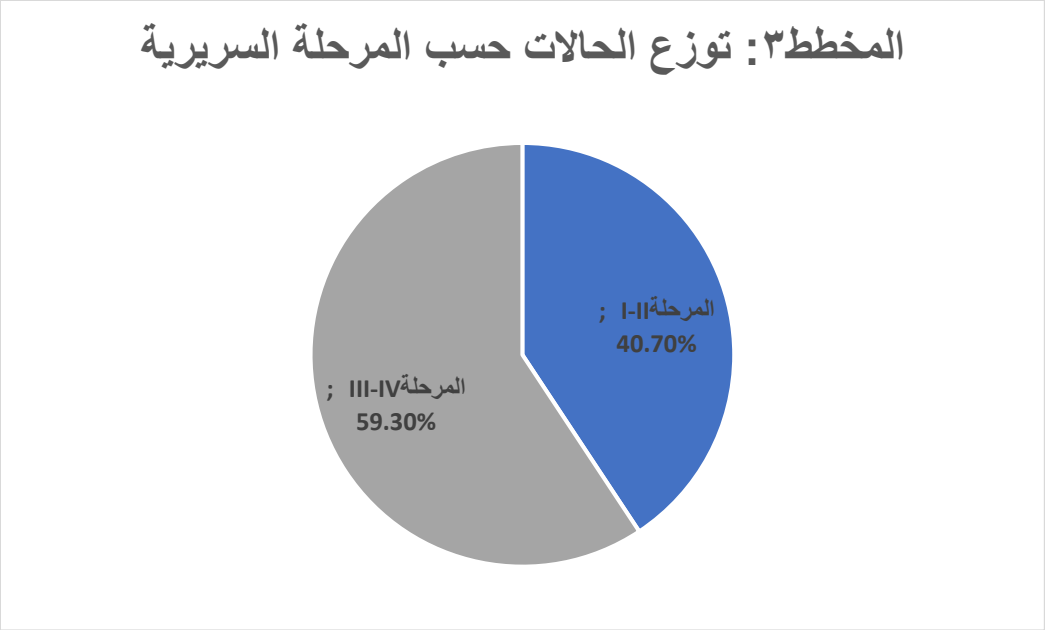
- **المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري: ٤٥.٣ ± ١١.٢ سنة**
- **الوسيط: ٤٦ سنة**

3–توزع الحالات حسب المرحلة السريرية:

يُظهر هذا الجدول تركزًا ملحوظًا في المراحل المتقدمة (III–IV) حيث بلغت نسبتهم 59.3% مقابل 40.7% في المرحلة (I–II)، ما يعكس نمط الإحالة المتأخر أو تأخر التشخيص، كما يُبرز أهمية هذا المتغير في تفسير الاستجابة للعلاج وخطر النكس لاحقًا. المرحلة السريرية تُعد من أبرز مؤشرات الخطورة في اللمفوما، ولذلك فإن هذا

الجدول(٣) توزع الحالات حسب المرحلة السريرية		
المرحلة السريرية	عدد المرضى	النسبة(%)
المرحلةI–II	22	40.7
المرحلةIII–IV	32	59.3
المجموع	54	100

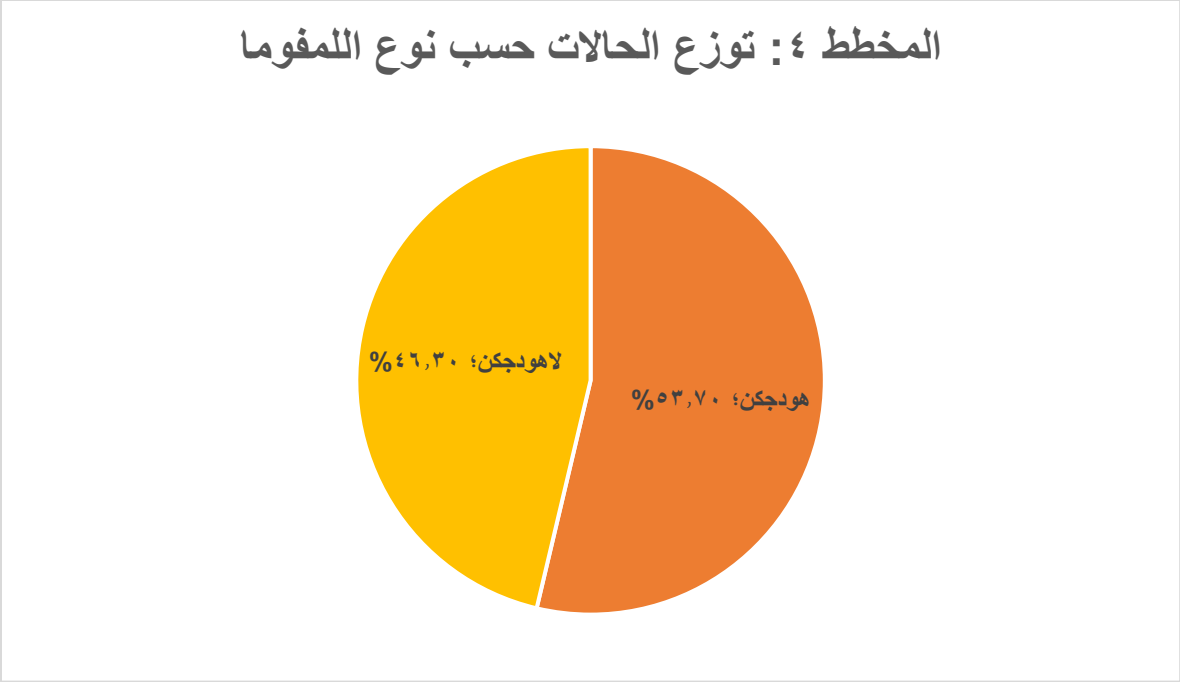
التوزيع يُعطي ثقلاً تحليليًا للفروقات بين المراحل.



4–توزع الحالات حسب نوع اللمفوما:

يوضح هذا الجدول توازنًا نسبيًا بين نوعي اللمفوما (هودجكن ولاهودجكن) حيث بلغت نسبة لمفوما هودجكن 53.7% ولمفوما لاهودجكن 46.3%، وهو أمر مهم إحصائيًا لإجراء مقارنة منصفة بين المجموعتين، ويُعزز إمكانية ربط النتائج بالنوع دون انحياز عددي.

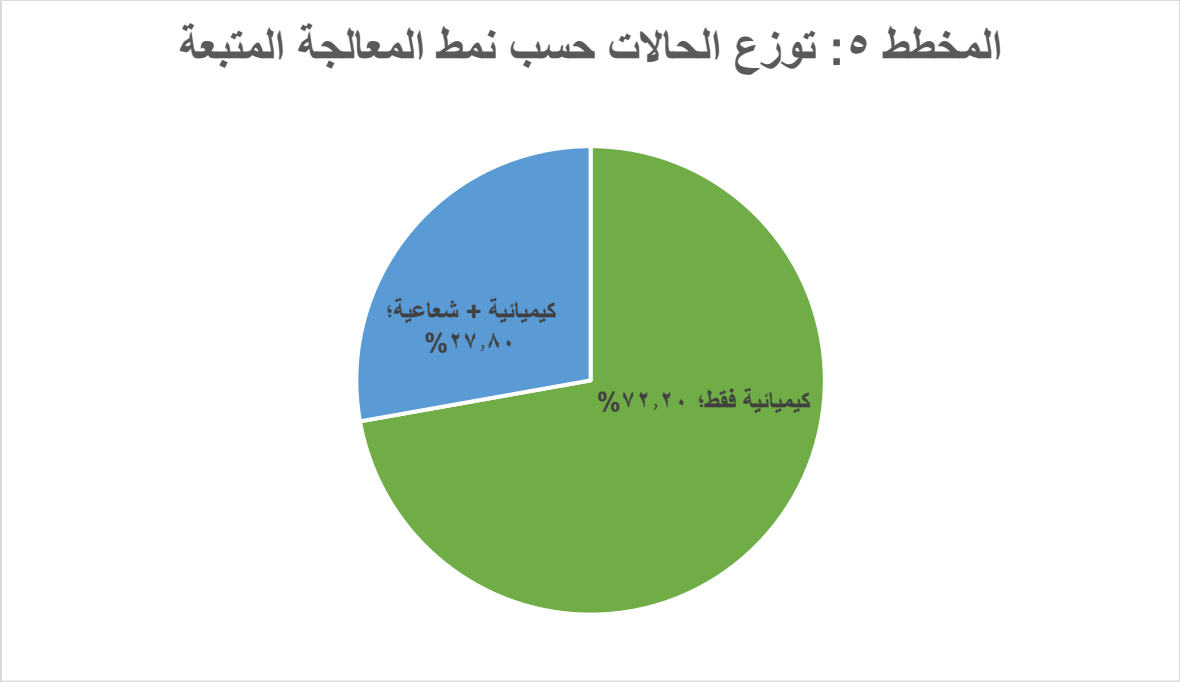
الجدول (٤) توزع الحالات حسب نوع اللمفوما		
النوع	عدد المرضى	النسبة(%)
هودجكن	29	53.7
لاهودجكن	25	46.3
المجموع	45	100



5-توزع الحالات حسب نمط المعالجة المتبعة:

يعكس هذا الجدول السياسة العلاجية المتبعة، حيث تلقى معظم المرضى علاجًا كيميائيًا فقط بنسبة 72.2%، بينما خضع عدد أقل للعلاج المزدوج (بنسبة 27.8%). يمكن لهذا التوزيع أن يكون انعكاسًا للمرحلة السريرية أو درجة الخطورة، وهو ما يجب أخذه بعين الاعتبار لاحقًا.

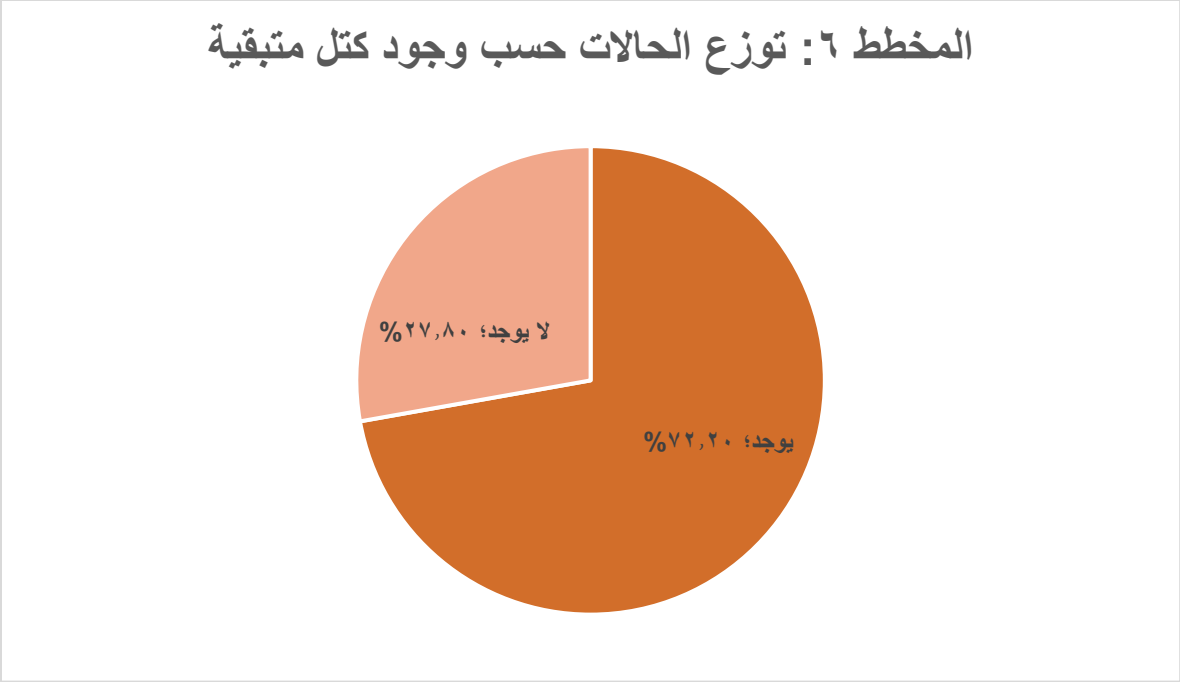
الجدول (5): توزع الحالات حسب نمط المعالجة المتبعة		
نمط المعالجة	عدد المرضى	النسبة(%)
كيميائية فقط	39	72.2
كيمائية + شعاعية	15	27.8
المجموع	54	100



6-توزع الحالات حسب وجود كتل متبقية بالدراسة الشعاعية :

يشير هذا الجدول إلى نسبة المرضى الذين احتفظوا بكتل بعد انتهاء العلاج. النسبة العالية للكتل المتبقية (72.2%) تؤكد التحدي السريري الرئيسي الذي تناولته الدراسة، وتبرز الحاجة الماسة لوسائل تمييز وظيفية مثل PET/CT.

الجدول (6): توزع الحالات حسب وجود كتل متبقية بالدراسة الشعاعية اللاحقة		
وجود كتل متبقية	عدد المرضى	النسبة(%)
نعم	39	72.2
لا	15	27.8
المجموع	54	100

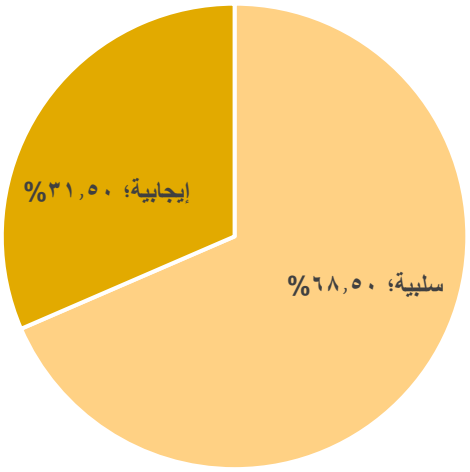


٧–توزيع المرضى حسب نتيجة PET/CT النهائية:

يعرض هذا الجدول مؤشر الاستجابة الشعاعية بعد انتهاء المعالجة. تشير النتيجة الإيجابية لـ PET/CT لدى ثلث المرضى تقريبًا (31.5%) إلى وجود مرض متبقٍ نشط استقلابيًا، مما يستدعي تدخلًا علاجيًا أو متابعة مكثفة.

الجدول (٧) توزيع المرضى حسب نتيجة PET/CT النهائية:		
النتيجة	عدد المرضى	النسبة%
سلبية	37	68.5
إيجابية	17	31.5
المجموع	**54**	**100**

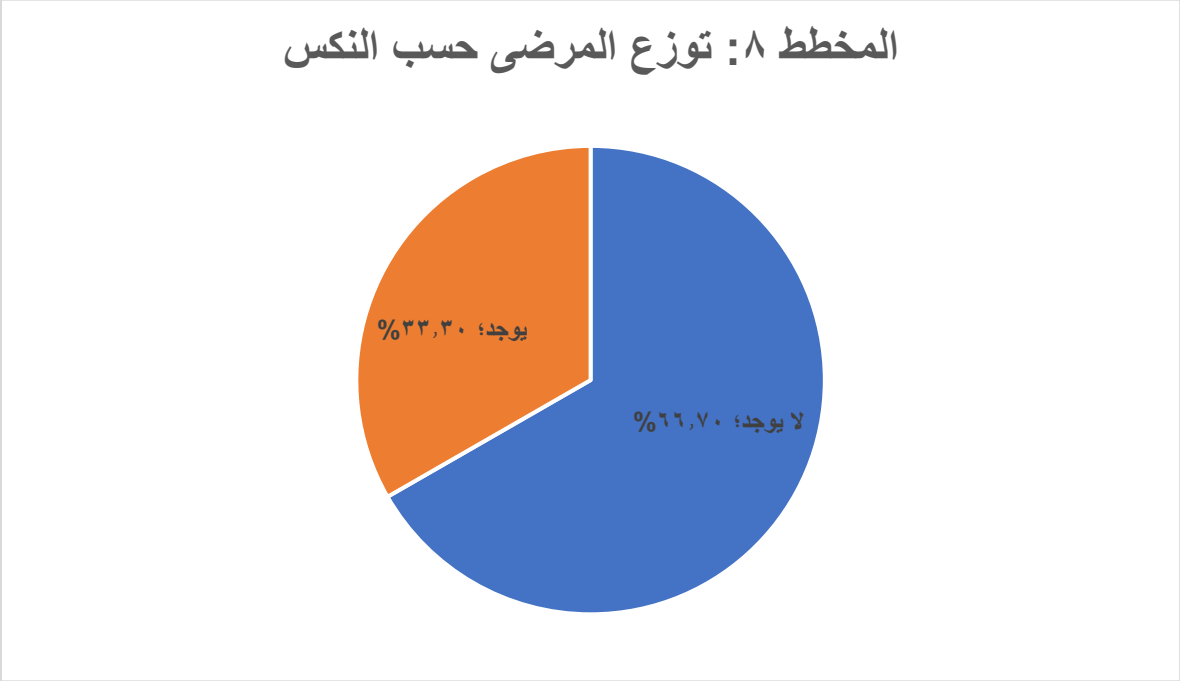
المخطط ٧: توزع المرضى حسب نتيجة PET/CT النهائية



-توزيع المرضى حسب النكس:

يعرض هذا الجدول حالات النكس بعد انتهاء المعالجة. حيث ظهر النكس عند ثلث العينة (33.3%) مما يستدعي تدخلًا علاجيًا أو متابعة مكثفة.

الجدول (8) توزيع المرضى حسب النكس:		
النكس	عدد المرضى	النسبة%
نعم	18	33.3%
لا	36	66.7%
المجموع	54	100



تحليل العلاقة بين المتغيرات:

٨-العلاقة بين النكس وجنس المريض:

يهدف هذا الجدول إلى تحليل أثر جنس المريض على معدل النكس بعد المعالجة، وذلك انطلاقًا من فرضية أن التمايز البيولوجي والهرموني بين الذكور والإناث قد يسهم في اختلاف الاستجابة العلاجية. يتيح هذا التحليل تقييم ما إذا كان الجنس يمثل عامل خطر مستقلًا لحدوث النكس أو مجرد انعكاس لعوامل مرافقة أخرى.

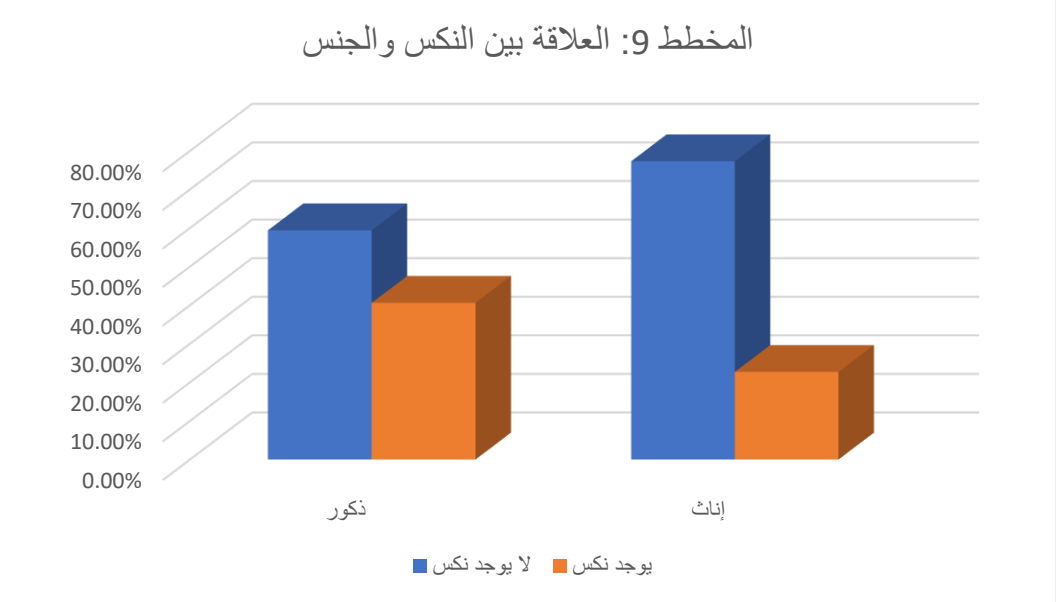
كان معدل النكس عند الذكور (40.6%) أكبر منه عند الإناث (22.7%)

وعلى الرغم من ارتفاع معدل النكس بين الذكور إلا أن الفرق لم يصل إلى دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، مما يشير إلى أن الجنس قد لا يكون عامل خطر مستقل قوي في هذه العينة.

الجدول(9)علاقة النكس بجنس المريض

الجنس	عدد المرضى	عدد حالات النكس	النسبة(%)	P_value
ذكور	32	13	40.6	0.2814
إناث	22	5	22.7	
المجموع	54	18	33.3	

الاختبار الإحصائي : اختبار كاي - تربيع(Chi-square test)

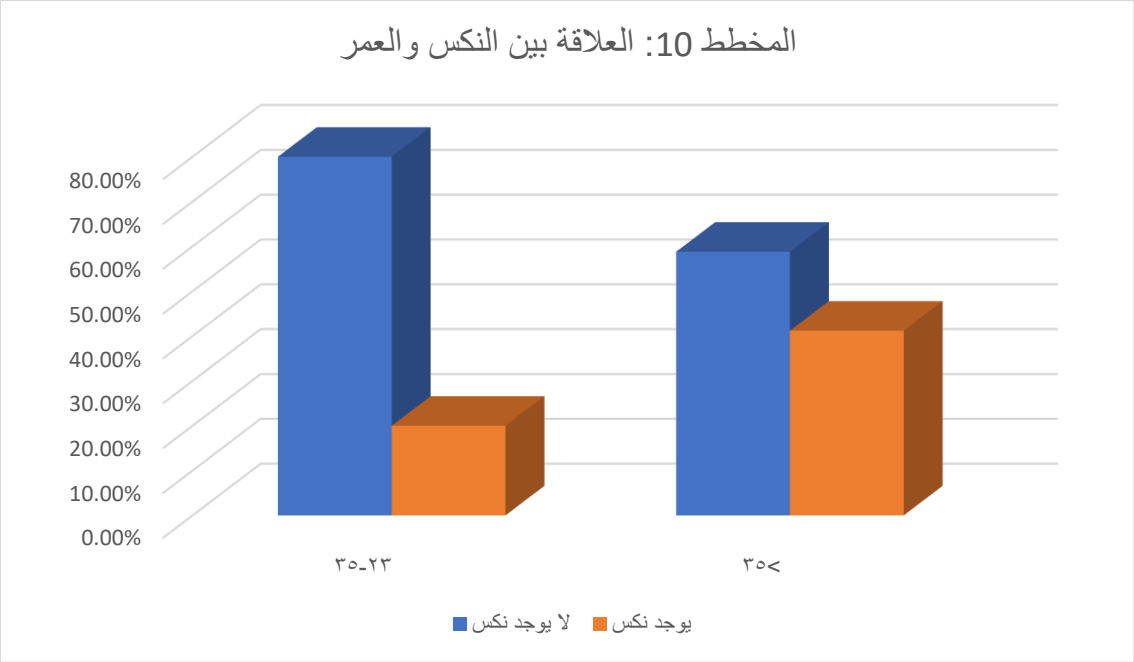


9-العلاقة بين النكس والعمر:

يعرض هذا الجدول العلاقة بين الفئات العمرية المختلفة وحدوث النكس، انطلاقًا من الاعتبارات المعروفة بأن العمر يعد محددًا مهمًا للإنذار في أمراض الدم والأورام. إذ غالبًا ما يرتبط التقدم بالعمر بزيادة الحمل المرضي وضعف التحمل للعلاج، ما قد يؤدي إلى ارتفاع معدل الانتكاس. يهدف الجدول إلى اختبار هذه الفرضية ضمن عينة البحث. يظهر اتجاه واضح لزيادة خطر النكس مع تقدم العمر حيث بلغت نسبة حدوث النكس في الأعمار الأكبر من 35 (41.2%) بينما بلغت (20%) فقط في الأعمار الأصغر، لكن الفرق لم يصل إلى دلالة إحصائية (P > 0.05)، مما قد يستدعي دراسة عينة أكبر أو تحليلًا متعدد المتغيرات.

الجدول (10) العلاقة بين النكس والعمر				
الفئة العمرية/سنة	عدد المرضى	عدد حالات النكس	النسبة المئوية للنكس	p-value
23- 35	20	4	20%	0.111
35 <	34	14	41.2%	
المجموع	54	18	33.3%	

الاختبار الإحصائي: اختبار كاي-تربيع (Chi-square test)



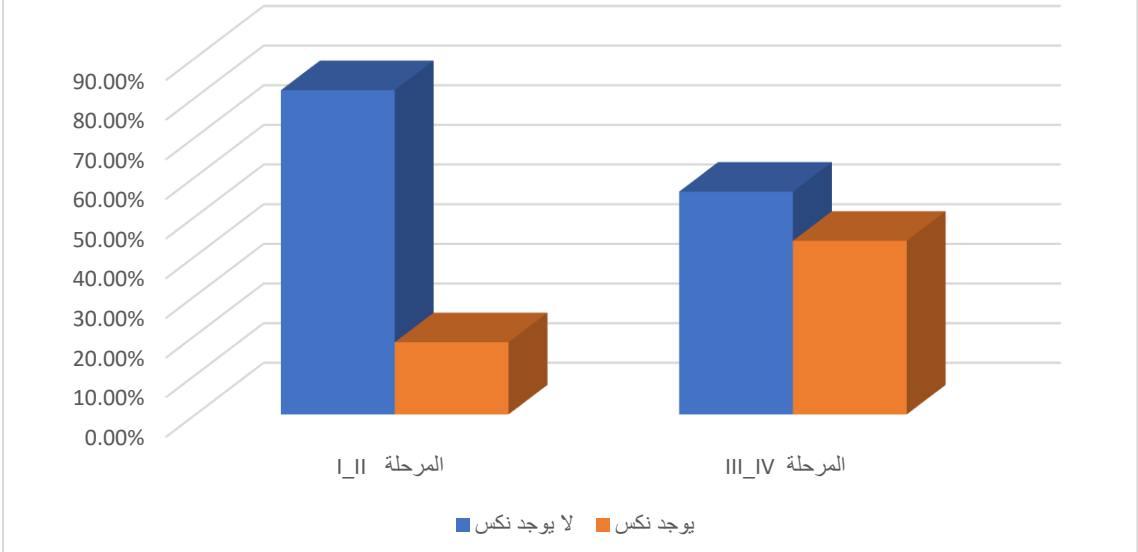
١٠-العلاقة بين النكس والمرحلة السريرية:

"يستعرض هذا الجدول دور المرحلة السريرية عند التشخيص في التأثير على احتمال النكس. فالمعروف أن المرضى في المراحل المتقدمة يملكون حملًا ورميًا أكبر، واستجابة علاجية أقل استقرارًا على المدى البعيد، مما يجعل المرحلة السريرية أحد أهم المؤشرات التنبؤية لنتائج المعالجة. يقدم الجدول برهانًا عدديًا لدعم هذه الفرضية. حيث بلغت نسبة حدوث النكس في المرحلة I_II (18.2%) بينما بلغت في المرحلة III_IV (43.8%) وتظهر النتيجة وجود فرق ذي دلالة إحصائية واضحة (p-value<0.05)، حيث تضاعف خطر النكس تقريبًا في المراحل المتقدمة، مما يؤكد أهمية المرحلة السريرية كعامل إنذاري رئيسي.

الجدول (11) العلاقة بين النكس والمرحلة السريرية				
المرحلة	عدد المرضى	عدد حالات النكس	النسبة(%)	P_value
المرحلةI_II	22	4	18.2	0.02
المرحلةIII_IV	32	14	43.8	
المجموع	54	18	33.3	

الاختبار الإحصائي: اختبار كاي-تربيع (Chi-square test)

المخطط ١١: العلاقة بين النكس والمرحلة السريرية



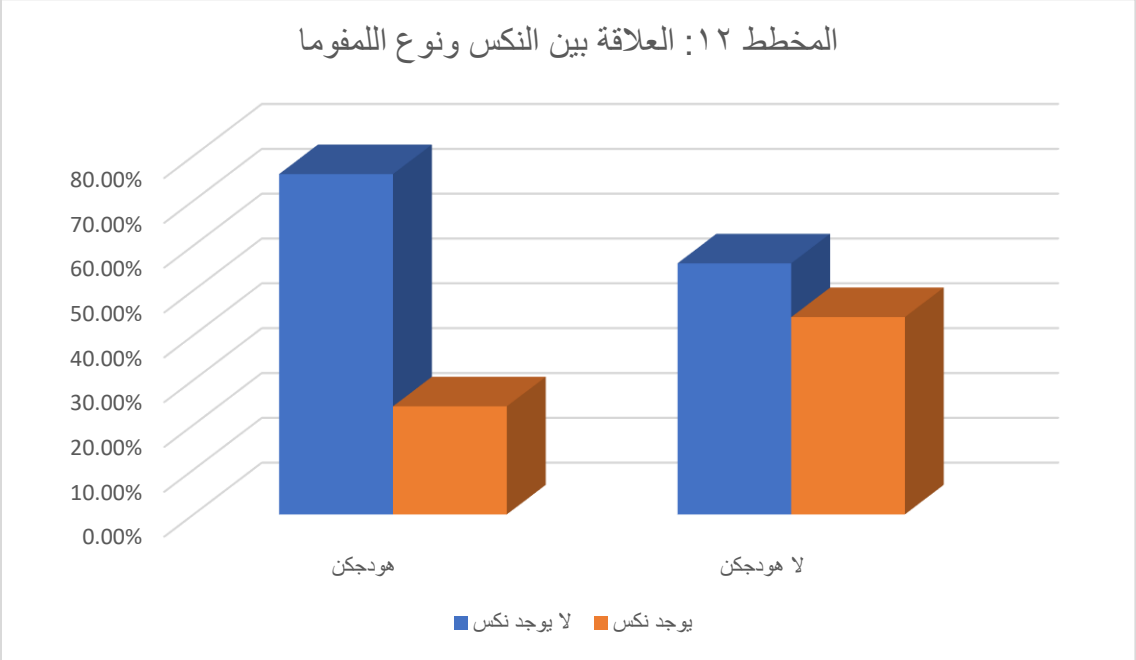
13-العلاقة بين النكس ونوع اللمفوما:

يُظهر هذا الجدول الفروقات بين النكس في لمفوما هودجكن ولاهودجكن، حيث يختلف النمطان في البيولوجيا الجزيئية والاستجابة للعلاج. يهدف التحليل إلى تحديد ما إذا كان النمط النسيجي للورم يمثل عاملًا مؤثرًا في معدل النكس ضمن العينة المدروسة. على الرغم من ارتفاع معدل النكس في لمفوما لاهودجكن (44% مقابل 24.1% في لمفوما هودكجن)، إلا أن الفرق لم يصل إلى دلالة إحصائية (p-value>0.05)، مما قد يعكس تنوع الأنماط النسيجية داخل كل مجموعة أو تأثير عوامل مشتركة.

الجدول(12) العلاقة بين النكس ونوع اللمفوما

نوع اللمفوما	عدد المرضى	عدد حالات النكس	النسبة(%)	P-value
هودجكن	29	7	24.1%	0.2097
لا هودجكن	25	11	44%	
المجموع	54	18	33.3	

الاختبار الإحصائي: اختبار كاي-تربيع (Chi-square test)



١٤– العلاقة بين النكس ووجود كتل متبقية:

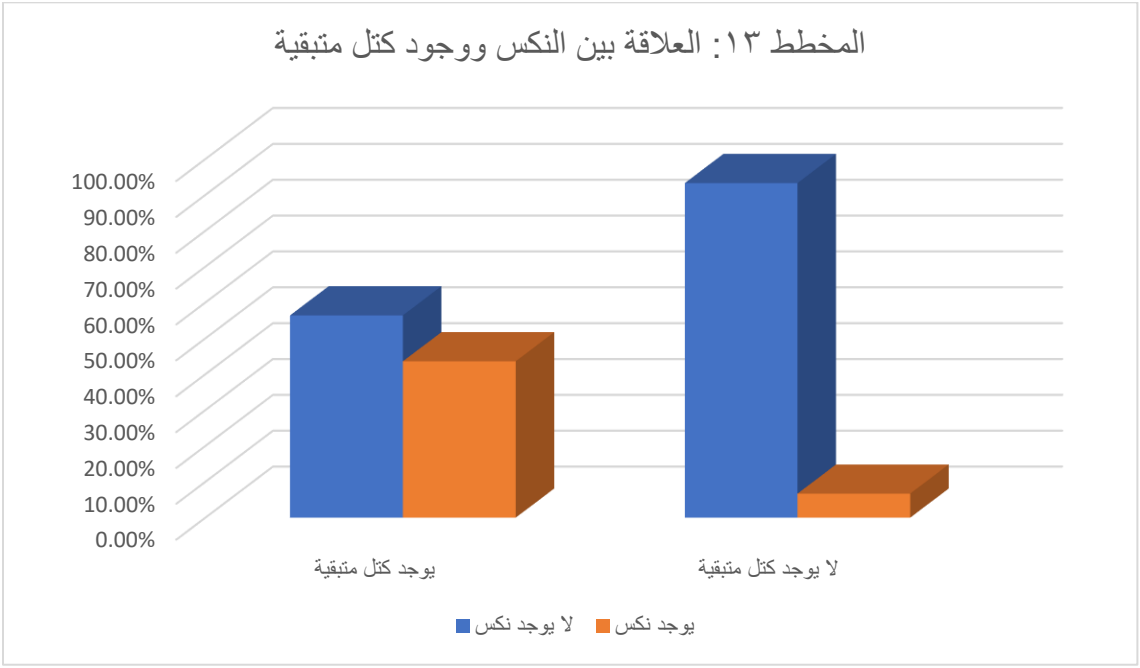
يبيّن هذا الجدول أثر بقاء الكتل الورمية بعد انتهاء العلاج على معدل النكس. يُفترض أن وجود كتلة متبقية قد يعكس بقاء خلايا ورمية كامنة قادرة على إعادة النشاط لاحقًا، حتى في غياب الدلالة الوظيفية المباشرة. يختبر الجدول هذه العلاقة لتوضيح القيمة التنبؤية لوجود الكتل بحد ذاته. بلغت نسبة حدوث النكس عند وجود كتل (43.6%) بينما بلغت في غياب الكتل (6.7% فقط). تظهر النتيجة فرقًا ذا دلالة إحصائية واضحة (p–value<0.05)، حيث يزيد وجود كتل متبقية من خطر النكس بأكثر من 6 أضعاف، مما يؤكد قيمتها التنبؤية السلبية.

الجدول (13) العلاقة بين النكس ووجود كتل متبقية

الكتل المتبقية	عدد المرضى	عدد حالات النكس	النسبة (%) للنكس	P–Value
موجودة	39	17	43.6%	0.01
غير موجودة	15	1	6.7%	
المجموع	54	18	33.3	

الاختبار الإحصائي: اختبار فيشر الدقيق (Fisher's Exact Test)

المخطط ١٣: العلاقة بين النكس ووجود كتل متبقية

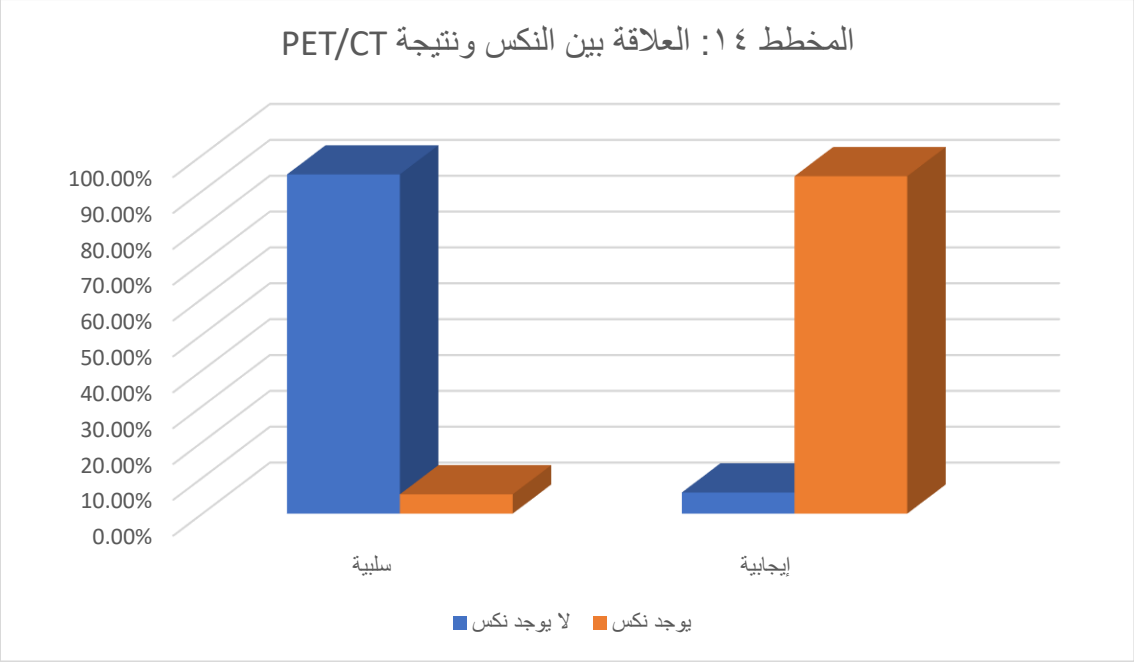


15- العلاقة بين النكس ونتيجة PET/CT:

يعرض هذا الجدول العلاقة المباشرة بين نتيجة PET/CT النهائية بعد المعالجة وبين حدوث النكس. وبما أن PET/CT يُعد معيارًا ذهبيًا للتفريق بين الكتل الفعالة وغير الفعالة، فإن هذا التحليل يوفر أداة موضوعية لتقدير القيمة التنبؤية السلبية والإيجابية للفحص في متابعة مرضى اللمفوما. تُظهر النتيجة ارتباطًا شبه حتمي بين PET/CT الإيجابي وحدوث النكس حيث بلغت حالات النكس في الحالات الإيجابية (94.1%) وفي الحالات السلبية (5.4%)، مع دلالة إحصائية عالية جدًا ($P < 0.001$)، مما يؤكد دور الفحص كأداة تنبؤية بالغة الأهمية.

الجدول(14) العلاقة بين النكس ونتيجة PET/CT				
النتيجة	عدد المرضى	عدد حالات النكس	النسبة% للنكس	P-Value
سلبية	**37**	**2**	**5.4 %**	**0.001>**
إيجابية	**17**	**16**	**94.1%**	
المجموع	54	18	33.3	

الاختبار الإحصائي: اختبار فيشر الدقيق (Fisher's Exact Test)



الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج

لا تقتصر قيمة هذه الدراسة على تأكيد فاعلية التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET/CT) فحسب، بل تمتد إلى تقديم نموذج متكامل لكيفية دمج المعطيات الشعاعية والسريرية لتحسين الإنذار العلاجي. فالنتيجة الاستثنائية للقيمة التنبؤية الإيجابية (PPV) التي بلغت 94.1% ليست مجرد انعكاس لدقة التقنية التصويرية، بل هي محصلة لتفاعل عدة عوامل: التزام صارم ببروتوكولات التصوير، وتطبيق معايير ديفيل (Deauville Score) بتجرد، وطبيعة العينة التي ضمت نسبة ملحوظة من الحالات المتقدمة (59.3% في المرحلة III– IV)، مما يزيد من الحساسية التنبؤية للفحص. هذا التفوق في الأداء التنبؤي، مقارنة بدراسات عالمية مرجعية، لا يثير الإعجاب فحسب، بل يطرح سؤالًا جوهريًا حول وجود عوامل بيئية أو وراثية أو علاجية في بيئتنا المحلية تسهم في جعل النسيج الورمي المستجيب أكثر وضوحًا في التصوير الوظيفي، وهو ما يستدعي دراسات جزيئية ومقارنة أوسع نطاقًا.

علاقة النكس بوجود كتل متبقية، حتى بدون نشاط استقلابي، تفتح الباب أمام فرضية "الورم الخامل" أو "الورم الكامن". فوجود كتلة متبقية قد لا يمثل مجرد نسيج ليفي، بل قد يكون بيئة صغرى (Microenvironment) حاضنة لخلايا ورمية قليلة العدد غير نشطة استقلابيًا في وقت التصوير، لكنها تحتفظ بإمكانية الاستيقاظ والتكاثر لاحقًا تحت ظروف مناعية أو هرمونية معينة. هذا يفسر لماذا كان معدل النكس في مجموعة الكتل المتبقية (43.6%) مرتفعًا بهذا الشكل، ويؤكد أن الاعتماد على PET/CT وحده، رغم دقته العالية، يجب أن يكون جزءًا من معادلة تشمل العوامل السريرية التقليدية مثل المرحلة والخطورة المرضية الأولية.

الارتباط الواضح بين المرحلة السريرية المتقدمة وزيادة خطر النكس يؤكد حتمية البيولوجيا الورمية: فالحمل الورمي الأكبر يزيد من احتمالية وجود نسيج مقاوم أو خلايا جذعية ورمية تنجو من العلاج. كما أن غياب الدلالة الإحصائية للعمر والجنس ونوع اللمفوما لا ينفي أهميتها السريرية، بل قد يعكس قيود القوة الإحصائية (Statistical Power) في عينة محدودة العدد، أو تأثير عوامل مربكة (Confounding Factors) مثل توزع الأنماط النسيجية المختلفة ضمن مجموعة "لاهودجكن".

أخيرًا، فإن ارتفاع معدل النكس الظاهري في مجموعة العلاج المزدوج (كيميائي + شعاعي) ليس إخفاقًا في العلاج، بل على الأرجح هو انعكاس لتحيز الاختيار (Selection Bias)، حيث يُوجه هذا النوع من العلاج

المكثف للمرضى ذوي الخطورة الأعلى أساسًا. وهذا يذكرنا بأن نجاح أي أداة تشخيصية، مهما بلغت دقتها، يظل رهينًا بالحكمة السريرية في تفسير نتائجها ضمن السياق الشامل للمريض.

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية

مقارنة تحليلية بين دراستنا والدراسات العالمية:

لتمكين تقييم شامل لدقة النتائج المستخلصة في دراستنا وموضعة أهميتها ضمن السياق العلمي العالمي، تم إجراء مقارنة دقيقة مع كل من الدراسة التطبيقية التي أجراها Erdoğan وزملاؤه (2022) والمراجعة التحليلية التي قدمها Gallamini وزملاؤه (2021). وقد تم التركيز على أوجه الاتفاق والاختلاف في نوع الدراسة، حجم العينة، نوع اللمفوما، والقيمة التنبؤية لفحص PET/CT.

الجدول (١٥) المقارنة مع الدراسات العالمية			
المعيار	دراستنا الحالية	Erdoğan et al	Gallamini et al
نوع الدراسة	مقطعية راجعة	مقطعية راجعة	مراجعة تحليلية
حجم العينة	٥٤ مريض	٩٨ مريض	مراجعة لعدة دراسات بعينة مجمعة كبيرة
نوع اللمفوما	هودجكن(29) لاهودجكن(25)	هودجكن(52) لاهودجكن(46)	ركزت على هودجكن بنسبة كبيرة
القيمة التنبؤية للإيجابية	٪94.1	٪72	٪60 – ٪25
القيمة التنبؤية للسلبية	٪94.6	٪100	٪100 – ٪86

تؤكد نتائج هذه المقارنة على عدة نقاط مهمة:

- من الواضح أن القيمة التنبؤية السلبية (NPV) المرتفعة جداً التي سجلتها دراستنا، والتي تتوافق مع ما ذكر في الدراسات العالمية، تشير إلى أن نتيجة PET/CT السلبية في نهاية العلاج تمثل مؤشراً موثوقاً على تحقيق هجوع كامل وعدم حدوث نكس. هذه النتيجة تدعم بقوة اعتماد PET/CT كأداة قياسية لمتابعة مرضى اللمفوما، مما يتيح تقليص التدخلات العلاجية غير الضرورية والحد من المخاطر المرتبطة بالعلاجات الإضافية.

- تبرز القيمة التنبؤية الإيجابية (PPV) الاستثنائية في دراستنا (94.1٪)، والتي تجاوزت ما سجلته دراسة Erdoğan 72% والنطاق الأعلى لمراجعة Gallamini et al (60%) كأحد أبرز إنجازات هذه الدراسة. يمكن تفسير هذا التميز بعدة عوامل، من أهمها الالتزام الصارم ببروتوكولات تصوير متقدمة وتطبيق معايير تفسير موحدة مثل معيار Deauville، إلى جانب الخصائص الديموغرافية والمرضية للعينة المدروسة، وكفاءة المتابعة السريرية التي ساعدت على تأكيد تشخيص النكس بشكل حاسم عند معظم الحالات ذات النتائج الإيجابية.

- تعكس هذه النتائج أهمية PET/CT في تحديد المرضى الذين يحتاجون إلى تدخل علاجي مكثف أو متابعة مشددة، مما يشير إلى أن القيمة السريرية لهذا الفحص في بيئتنا المحلية قد تكون أعلى مما هو مسجل في الأدبيات العالمية. هذا التميز يفتح آفاقاً للبحث المستقبلي حول العوامل المحددة لدقة التنبؤ العالية، ويعزز من إمكانية تطوير استراتيجيات علاجية مخصصة للمرضى.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

1. يثبت التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET/CT) باستخدام معيار ديفيل كفاءته البارزة كأداة تنبؤية لا غنى عنها بعد العلاج الأولي للمفوما، حيث تصل قيمته التنبؤية السلبية (NPV) إلى 94.6%، مما يطمئن لعدم حدوث نكس، وتصل قيمته التنبؤية الإيجابية (PPV) إلى 94.1%، مما ينذر باحتمال عالٍ جدًا للانتكاس.
2. وجود كتل متبقية، بغض النظر عن نشاطها في الـ PET/CT، يمثل علامة إنذارية سلبية مهمة، مما يشير إلى ضرورة اعتبارها في صياغة استراتيجية المتابعة.
3. المرحلة السريرية المتقدمة (III–IV) عند التشخيص هي أحد أقوى العوامل المستقلة التنبؤية بسوء الإنذار وزيادة خطر النكس.
4. تشكل هذه النتائج مجتمعةً قاعدة أدلة قوية تدعم التوجه نحو الطب الدقيق في متابعة مرضى اللمفوما.

التوصيات:

1. التوصية الأساسية: اعتماد التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET/CT) كفحص قياسي إلزامي لتقييم الاستجابة بعد انتهاء العلاج الأولي لجميع مرضى اللمفوما، وتوثيق النتيجة طبقًا لمعيار ديفيل.
2. تقسيم خطر المتابعة:

· المرضى منخفضو الخطورة: (المرحلة I–II ونتيجة PET/CT سلبية وعدم وجود كتل متبقية) ← متابعة روتينية وفق البروتوكولات القياسية.

· المرضى مرتفعو الخطورة: (المرحلة III–IV أو وجود كتل متبقية أو نتيجة PET/CT إيجابية) ← متابعة مشددة ومكثفة، مع النظر في خيارات علاجية تكميلية أو مبكرة في حال النكس.

3. توصية بحثية: الدعوة إلى إجراء دراسات مستقبلية أكبر وأطول مدة لبحث العوامل الجزيئية والنسيجية التي تقف وراء القيمة التنبؤية الاستثنائية لـ PET/CT في البيئة المحلية، ودراسة الدور المحتمل للتصوير المتقدم في التنبؤ بالنكس حتى قبل انتهاء العلاج.
4. توصية تعليمية: تضمين هذه النتائج والبروتوكولات المقترحة في برامج التعليم الطبي المستمر للأطباء المعنيين بعلاج ومتابعة أورام اللمفوما.

Abstract

Background:

Residual tumor masses following lymphoma treatment pose a significant clinical challenge,as distinguishing between active tumor tissue and inactive fibrotic masses using conventional imaging techniques alone remains difficult. This research highlights the pivotal role of FDG-PET/CT in improving post-treatment assessment accuracy.

Objective:

This study aimed to evaluate the value of PET/CT in predicting relapse in lymphoma patients and to examine the relationship between patients'demographic and clinical characteristics, the presence of residual masses, and the occurrence of relapse.

Methodology:

A Retrospective Cross-Sectional study was conducted at Al-Mowasat University Hospital in Damascus,including 54 patients diagnosed with lymphoma (29 Hodgkin lymphoma, 25 non-Hodgkin lymphoma) between January 2019 and December 2024. All patients underwent PET/CT imaging after treatment completion, with clinical follow-up for at least 12 months. Appropriate statistical tests (Chi-square test, survival analysis) were used to analyze relationships between variables.

Results:

· Mean age was 45.3 ± 11.2 years, with males comprising 59.3% of the sample.

· Advanced stages (III-IV) showed the highest prevalence (61.1%) among patients.

· 72.2% of patients showed residual masses on imaging, with negative PET/CT results in 68.5% of cases.

· Relapse occurred in 14.8% of patients overall.

· Positive PET/CT results were strongly associated with relapse occurrence (94.1% of positive cases experienced relapse, $p < 0.001$).

· Advanced stages (III-IV) showed 43.8% relapse rate compared to 18.2% in early stages ($p = 0.02$).

· Presence of residual masses was associated with increased relapse risk (43.6% vs 6.7%, $p = 0.01$).

· Survival analysis showed 24-month progression-free survival was 94.6% in the PET/CT negative group versus 23.5% in the positive group.

Conclusion:

FDG-PET/CT is an essential tool for assessing lymphoma patients after treatment completion,demonstrating high predictive accuracy in determining relapse risk. The study also confirms that advanced clinical stage and presence of residual masses represent independent risk factors for poor prognosis. We recommend adopting PET/CT as a routine examination in post-treatment follow-up, with intensified monitoring for high-risk patients.

Keywords: Lymphoma, Residual masses, FDG-PET/CT, Relapse prediction, Progression-free survival

REFERENCES

\

المراجع

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127(20): 2375-2390.

2. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology, and end results program cancer stat facts: non-Hodgkin lymphoma. Accessed September 30, 2019. https:// seer.cancer.gov/ csr/1975_2016/results_merged/sect_19_nhl.pdf

3. A Rahmouni, M Divine, S Kriaa, C Haïoun, M-C Anglade and H Kobeiter. 2002- Lymphoma: imaging in the evaluation of residual masses. Cancer Imaging, 2, P: 93.

4. Cerhan JR, Slager SL. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. Blood. 2015; 126(20): 2265-2273.

5. Suarez F, Lecuit M. Infection-associated non-Hodgkin lymphomas. Clin Microbiol Infect. 2015; 21(11): 991-997.

6. Yadlapati S, Efthimiou P. Autoimmune/inflammatory arthritis associated lymphomas: who is at risk? Biomed Res Int. 2016; 2016: 8631061.

7. Sergentanis TN, Kanavidis P, Michelakos T, et al. Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults: a comprehensive meta-analysis on Hodgkin and non-Hodgkin disease. Eur J Cancer Prev. 2013; 22(2): 131-150.

8. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. Oncologist. 2010; 15(10): 1083-1101.

9. Gidengil CA, Predmore Z, Mattke S, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a systematic review. Plast Reconstr Surg. 2015; 135(3): 713-720.

10. U.S. Food & Drug Administration. Questions and answers about breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Accessed September 14, 2019. https:// www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/questions-and-answers-about-breast-implant-associated-anaplastic- large-cell-lymphoma-bia-alcl.

11. Ansell SM. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2015; 90(8): 1152-1163.

12. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2015; 90(11): 1574-1583.

13. Higdon ML, Atkinson CJ, Lawrence KV. Oncologic emergencies: recognition and initial management. Am Fam Physician. 2018; 97(11): 741-748. https:// www.aafp.org/afp/2018/0601/p741.html

14. Graus F, Ariño H, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Blood. 2014; 123(21): 3230-3238.

15. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood. 2011; 117(19): 5019-5032.

16. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2015; 90(11): 1574-1583.

17. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained lymphadenopathy: evaluation and differential diagnosis. Am Fam Physician. 2016; 94(11): 896-903. https:// www.aafp.org/afp/2016/1201/p896.html.

18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al.; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Corsortium, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32(27): 3059-3068.

19. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. Lancet. 2012; 380(9844): 836-847.

20. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, et al. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet. 2017; 390(10091): 298-310.

21. Torok JA, Wu Y, Chino J, et al. Chemotherapy or combined modality therapy for early-stage Hodgkin lymphoma. Anticancer Res. 2018; 38(5): 2875-2881.

22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. Hodgkin lymphoma guideline. Accessed May 15, 2018. https:// www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.

23. Edwards-Bennett SM, Jacks LM, Moskowitz CH, et al. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Ann Oncol. 2010; 21(3): 574-581.

24. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. J Clin Oncol. 2011; 29(31): 4096-4104.

25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. Hodgkin lymphoma guideline. Accessed May 15, 2018. https:// www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf.

26. Filippi AR, Levis M, Parikh R, et al. Optimal therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma: risk adapting, response adapting, and role of radiotherapy. Curr Oncol Rep. 2017; 19(5): 34.

27. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al.; MabThera International Trial Group. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. Lancet Oncol. 2006; 7(5): 379-391.

28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. B-cell lymphomas guideline. Accessed June 16, 2018. https:// www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines & clinical resources. T-cell lymphoma. Accessed June 16, 2018. https:// www. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf.

30. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2017; (4): CD007110.

31. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2017; (4): CD007110.

32. Van Heertum RL, Scarimbolo R, Wolodzko JG, et al. Lugano 2014 criteria for assessing FDG-PET/CT in lymphoma: an operational approach for clinical trials. Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 1719-1728.

33. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. Best Pract Res Clin Haematol. 2018; 31(3): 209-216.

34. Bröckelmann PJ, Goergen H, Kohnhorst C, et al. Late relapse of classical Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin study group HD7 to HD12 trials. J Clin Oncol. 2017; 35(13): 1444-1450.

35. U.S. Preventive Services Task Force. Published recommendations. Accessed February 13, 2019. https:// www.uspreventive services task force.org/BrowseRec/Index.

36. Hiniker SM, Hoppe RT. Post-treatment surveillance imaging in lymphoma. Semin Oncol. 2017; 44(5): 310-322.

37. Hiniker SM, Hoppe RT. Post-treatment surveillance imaging in lymphoma. Semin Oncol. 2017; 44(5): 310-322.

38. Cohen JB, Kurtz DM, Staton AD, et al. Next-generation surveillance strategies for patients with lymphoma. Future Oncol. 2015; 11(13): 1977-1991.

39. Centers for Disease Control and Prevention. Adult immunization schedule: pneumococcal vaccine. Accessed February 2, 2019. https:// www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html#note-pneumo.

40. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices. Accessed February 2, 2019. https:// www.cdc. gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf.

41. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host [published correction appears in Clin Infect Dis. 2014; 59(1): 144]. Clin Infect Dis. 2014; 58(3): e44-e100.

42. Andrea Gallamini, Michał Kurlapski and Jan Maciej Zaucha. 2021-FDG-PET/CT for the Management of Post-Chemotherapy Residual Mass in Hodgkin lymphoma. Cancers, 13 (3952), P: 1-2.

43. N. G. Mikhaeel, A. R. Timothy, S. F. Hain & M. J. O'Doherty. 2000-18-FDG-PET for the assessment of residual masses on CT following treatment of lymphomas. Annals of Oncology, 11, P: 147-150.

44.Erdoğan EB, Güner Ş, Sönmezoğlu K. The role of post-treatment FDG-PET/CT scanning after the first-line chemotherapy … Bezmialem Science. 2022;10(3):264-273. Doi:10.14235/bas.galenos.2021.5981

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

And Scientific Research

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Internal Medicine

Evaluation of Residual Masses of Lymphoma Patients at the End of Treatment

Thesis for Master Degree in Hematology

Submitted by:

Dr. Adla Ibrahim Haroun

Supervisor:

Prof. Dr. Amin Suleiman

Professor in Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine-Damascus University

2025