



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

تأثير الـريتوكسيماب في إحداث نقص الغلوبولينات المناعية عند مرضى
لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة

Effect of Rituximab in Causing Hypogammaglobulinemia in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma

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

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. ميس فايز مصلح

بإشراف المدرسة الدكتوراة

عبير قدار

2023 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللّجنةِ

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرّح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني التزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد جزء من هذه الأطروحة اقتبس من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أشكر الله رب العالمين الذي خلق وهدى وسدد الخطى فخرجت هذه الرسالة بعونه وتوفيقه.. نحمده حمداً كثيراً دائماً وأبداً.

وبعد انطلاقة من قوله تعالى: "وَمَنْ شَكَرَ فَإِنَّمَا يَشْكُرُ لِنَفْسِهِ" (النمل 40)، ومن قوله ﷺ: "من لم يشكر الناس لم يشكر الله".

فإني أتقدم بجزيل الشكر والعرفان لأساتذتي الأفاضل الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة...والذين مهّدوا لنا طريق العلم والمعرفة، طيلة سنوات دراستي، وأخص بالشكر الجزيل الدكتور عبيد قدار (مشرفتي)... التي أنضجت مفهوم العطاء في نفسي... فجعلتني عادلة فيما أخذ... معتدلة فيما أُعطي...

إلى منارتي التي لا تنطفئ... وبصيرتي التي لا تخطئ... إلى مدرستي الأولى في الحياة ومدرستي... إلى ملهمتي..

إلى الذي وهبني كل ما يملك حتى أحقق أماله... إلى من دفعني قدماً نحو الأمام لنيل المبتغى... إلى أبي

إلى الذين كلما أظلمت الطريق أمامي لجأت إليهم فأناروها لي.. وكلما دبّ اليأس في نفسي زرعوا فيها الأمل... إلى سندي وعضدي...

إلى من وهبني الله نعمة وجودهم في حياتي إلى العقد المتين .. إلى من كانوا عوناً لي في رحلتي حتى النهاية...

وأخيراً للذين يتركون أشياء سعيدة في ذاكرتي، تجعلني ابتسم حين تشتدّ الحياة... إليكم مني محبة ووفاء وعرفان..

فهرس المحتويات (Table of Contents)

V	قائمة الجداول
VII	قائمة الأشكال والرسوم البيانية
VIII	قائمة الاختصارات
IX	الملخص
1	الباب الأول: القسم التمهيدي
7	الباب الثاني: القسم النظري
8	الفصل الأول: تعريف المفوما والوبائيات الآلية الإراضية التظاهر السريري والتشخيص والتصنيف والإنذار والعلاج
8	1-1- التعريف
10	1-2- الوبائيات والانتشار
10	1-3- الآلية الإراضية
11	1-4- التظاهر السريري
12	1-5- التشخيص
12	1-6- التصنيف
13	1-7- الإنذار
19	1-8- العلاج
21	الفصل الثاني: النكس والتعند والعلاج
21	2-1- التعريف
22	2-2- تدبير النكس
23	2-3- المعالجة
25	الفصل الثالث: الريتوكسيماب وآلية العمل والحرائك الدوائية وتأثيراته الجانبية
25	3-1- تعريف الريتوكسيماب
25	3-2- آلية العمل
28	3-3- الحرائك الدوائية
28	3-4- الآثار الجانبية
30	الفصل الرابع: نقص الغلوبولينات المناعية وعلاقتها بالريتوكسيماب
30	4-1- التعريف
30	4-2- الآلية الإراضية
33	4-3- التشخيص
35	4-4- العلاج

36	4-5- علاقة الريتوكسيماب بإحداث نقص الغلوبولينات المناعية
39	الباب الثالث: القسم العملي
40	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
40	1-1- هدف البحث
40	1-2- خلفية البحث وأهميته
41	1-3- مناهج البحث وأدواته
45	الفصل الثاني: نتائج البحث
45	2-1- الخصائص القاعدية لمرضى البحث
50	2-2- الخصائص المتعلقة بالغلوبولينات المناعية
73	2-3- الإنتانات المرافقة لنقص الغلوبولينات المناعية
76	2-4- الوفاة
82	2-5- الخصائص المتعلقة بالشوط العلاجي والريتوكسيماب لمرضى البحث
88	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية
95	الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات
95	4-1- الخلاصة
95	4-2- المحددات
95	4-3- التوصيات
96	المراجع
110	الملاحق
115	Abstract

قائمة الجداول List of Tables

رقم الصفحة	محتوى الجدول	رقم الجدول
13	تصنيف لوغانو	1
14	حزب الإنذار الدولي	2
16	تصنيف الخطورة NCCN-IPI	3
17	الحالة الأدائية حسب ECOG	4
34	تقييم مستوى الغلوبولين المناعي IgG	5
46	التوزع النسبي حسب مرحلة المفوما	6
47	التوزع النسبي حسب تصنيف الخطورة	7
48	التوزع النسبي حسب الحالة الأدائية ECOG	8
49	التوزع النسبي حسب الأمراض المرافقة	9
50	مستوى IgG قبل العلاج	10
51	مستوى IgG خلال المعالجة	11
55	توزع المرضى حسب تصنيف الخطورة ومستوى IgG خلال مراحل الدراسة	12
56	متوسط عيار IgG حسب تصنيف الخطورة خلال مراحل الدراسة	13
57	متوسط عيار IgG حسب الحالة الأدائية ECOG خلال مراحل الدراسة	14
58	توزع المرضى حسب مستوى IgG والحالة الأدائية ECOG	15
59	توزع المرضى حسب مستوى IgG ومرحلة المفوما	16
60	الأمراض المرافقة وعيار IgG	17
63	عيار IgA والجنس	18
64	تصنيف الخطورة ومستوى IgA خلال مراحل الدراسة	19
65	تصنيف الخطورة ومتوسط عيار IgA خلال مراحل الدراسة	20
66	الحالة الأدائية ECOG وعيار IgA خلال مراحل الدراسة	21
67	الأمراض المرافقة وعيار IgA	22
68	تصنيف الخطورة ومستوى IgM خلال مراحل الدراسة	23
69	تصنيف الخطورة ومتوسط عيار IgM خلال مراحل الدراسة	24
70	الحالة الأدائية ECOG وعيار IgM خلال مراحل الدراسة	25
71	الأمراض المرافقة ومستوى IgM	26
72	الأمراض المرافقة وعيار IgM	27
75	التوزع النسبي بين الإنتانات وعيار الغلوبولينات المناعية	28
76	الوفاة ونقص الغلوبولينات المناعية	29

77	العلاقة بين الوفاة والعمر	30
79	العلاقة بين الوفاة والجنس والأمراض المرافقة والشُّوط العلاجي والنعكس والقبول المشغوي	31
80	العلاقة بين الوفاة ومرحلة اللمفوما	32
81	العلاقة بين الوفاة و ECOG	33
82	متوسط عيار IgG حسب الشُّوط العلاجي	34
84	العلاقة بين عيار الغلوبولينات المناعية والشُّوط العلاجي	35
86	التغير في قيم الغلوبولينات المناعية خلال مراحل الدراسة	36
93	الفروق مع الدّراسات العالميّة	37

قائمة الأشكال والرسوم البيانية List of Figures

رقم الصفحة	محتوى الشكل	رقم الشكل
9	الفرق في تصنيف الخلية البائية الكبيرة المنتشرة ضمن تصنيف WHO4R وتصنيف WHO-HEAM5	1
18	طريقة تالي وخوارزمية هانس في تحديد أصل الخلية المشتقة منها DLBCL	2
26	آلية عمل الريبوتوكسيماب	3
32	البنية التشريحية لـ IgG	4
36	أماكن تأثير الريبوتوكسيماب على الخلية البائية	5
45	التوزع النسبي حسب الجنس	6
52	عيار IgG خلال مراحل الدراسة	7
53	عدد مرضى نقص الغلوبولين المناعي IgG خلال مراحل الدراسة	8
54	عيار IgG والجنس	9
61	مستوى IgM و IgA خلال الدراسة	10
62	عدد مرضى نقص IgA و IgM	11
68	الإنتانات والقبول المشفوي	12

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
ADCC	Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity	السّمية الخلويّة المعتمدة على الأضداد
AMP kinas	Adenosine Monophosphate kinase	أحادي فوسفات الأدينوزين كيناز
Auto-SCT	Autologous Stem Cell Transplantation	زرع الخلايا الجذعيّة الذاتيّة
Anti-PD1	Anti-Programmed Death-1	مضاد الموت المبرمج
Anti PDCD1	Anti-Programmed Cell Death Protien-1	مضاد بروتين موت الخلية المبرمج
BCL6	B Cell Lymphoma 6	موروث لمفوما الخلية البائية 6
BTK	Bruton Tyrosine Kinase	بروتون تيروزين كيناز
CMC	Complement Mediated Cytotoxicity	السّمية الخلويّة المتواسطة بالمتّمّة
CL	Confidence Level	مستوى الموثوقيّة
CAR T-Cell	Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy	العلاج المناعي للخلايا التائيّة بمستقبل المستضد الخيميري
CD	Cluster of Differentiation	عنقود التمايز
CVID	Common Variable Immunodeficiency	نقص المناعة المتغير المشترك
CR	Complete Remission	هدأة تامة
CNS	Central Nervous System	الجملة العصبية المركزية
DLBCL	Diffuse Large B Cell Lymphoma	لمفوما الخلية البائيّة الكبيرة المنتشرة
EBV	Epstein-Barr Virus	فيروس ايبشتاين بار
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	مجموعة الأورام التعاونية الشرقية
EFS	Event Free Survival	البقيّة الحرّة للمرض
EF	Ejection Fraction	الوظيفة القلبية

الجمعية الأوروبية لنقص المناعة	European Society of immunodeficiency	ESID
هيئة الغذاء والدواء	Food and Drug Administration	FDA
فلورديوكسي جلوكوز	Fluorodeoxy Glucose	FDG
التهجين الموضعي المتألق	Fluorescence In Situ Hybridization	FISH
اللمفوما الجريبية	Follicular Lymphoma	FL
الخلايا البائية من المركز المنتش	Germinal Center B cell	GCB
الخلايا الجذعية المكونة للدم	Hematopoietic Stem Cell	HCT
نسبة الخطورة	Hazard Ratio	HR
الغلوبولين المناعي	Immunoglobulin	Ig
الغلوبولين المناعي A	Immunoglobulin A	IgA
الغلوبولين المناعي G	Immunoglobulin G	IgG
الغلوبولين المناعي M	Immunoglobulin M	IgM
حزب الإنذار الدولي	International Prognostic Factor Index score	IPI
الغلوبولين المناعي الوريدي	Intravenous Immunoglobulin	IVIG
فيروس جون كونينغهام	John Cunningham Virus	JC Virus
اللاكتات ديهيدروجيناز	Lactate Dehydrogenase	LDH
الجزئيات الكبرى لمعقد التوافق النسيجي من النمط الثاني	Major Histocompatibility Complex Class II Molecules	MCH II
الخلايا القاتلة الطبيعية	Natural killer	NK
لمفوما لا هودجكين	Non Hodgkin Lymphoma	NHL
الشبكة الوطنية الشاملة للأورام	National Comprehensive Cancer Network	NCCN
البقاء الكلية	Overall Survival	OS
التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني مع التصوير المقطعي المحوسب	Positron Emission Tomography – Computed Tomography	PET-CT

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني	Positron Emission Tomography	PET
لمفوما الخلية البائية المنصفية البدئية	Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma	PMBL
كابيت ورمي	Tumor suppressor	P53
ريتوكسيماب، دوكتوروبيسين، بريدينزولون، فنكرستين، سيكلوفوسفاميد	Rituximab– Doxorubicin, Prednisolone, Vincristine, Cyclophosphamide	R-CHOP
ريتوكسيماب، إيتوبوزايد، أيفوسفاميد، كاربوبلاتين	Rituximab– Etoposide, Ifosfamide, Carboplatin	R-ICE
ريتوكسيماب، جيمسيتابين، أوكزاليبلاتين	Rituximab– Gemcitabine, Oxaliplatin	R-GemOx
ريتوكسيماب، ديكساميثازون، سيتارابين، سيسبلاتين	Rituximab– Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin	R-DHAP
ريتوكسيماب، جيمسيتابين وديكساميثازون وسيسبلاتين	Rituximab– Gemcitabine, Dexamethasone, Cisplatin	R-GDP
ريتوكسيماب، إيتوبوزايد، ميثيل بريدينزولون، سيتارابين، سيسبلاتين	Rituximab–Etoposide, Methylprednisolone, Cisplatin, Cytarabine	R-ESHAP
اللمفوما صغيرة الخلايا	Small Lymphocytic Lymphoma	SLL
نقص غاما غلوبولين الدم العابر عند الرضع	Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy	THI
منظمة الصحة العالمية	World Health Organization	WHO

المُلخَص

الخلفية: تُعدُّ لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة النمط النسيجي الأشيع من لمفوما لا هودجكن، وتُعتبر شافية في نصف الحالات تقريباً مع العلاج الحالي. تحسّنت نتائج العلاج بعد إضافة العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد CD20 (ريتوكسيماب) لبروتوكولات العلاج الكيميائي التقليدية. وتم إجراء دراسات لإيضاح تأثير الـريتوكسيماب في إحداث أعراض جهازية طويلة الأمد لها علاقة بنقص الغلوبولينات المناعية، ودور مراقبة عيار الغلوبولينات المناعية في الإنذار والتنبؤ بالبقاء والوفيات.

الهدف: تحديد المستوى المصلي للغلوبولين المناعي من النمط IgG الذي يترافق مع زيادة الخطورة الإلتنائية، وزيادة خطر الوفيات عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة بعد تلقيهم الـريتوكسيماب ضمن بروتوكول العلاج الكيميائي المناعي.

المواد والطرق: دراسة حشدية - مستقبلية، أُجريت على 65 مريضاً مشخّصاً لهم لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة حديثاً والمرضى الناكسين، الذين تمّ وضعهم على علاج كيميائي مناعي وفق البروتوكولات العالمية (R-CHOP أو بروتوكولات النكس R-ICE...)، وتمّت متابعتهم ضمن شعبة أمراض الدّم في مشفى المواساة والأسد الجامعيين، تضمّنت الدّراسة معايرة الغلوبولينات المناعية IgG، IgA، IgM قبل بدء العلاج، وخلال فترات تقييم اللمفوما. وذلك في الفترة الممتدة من 2021/1 حتى 2021/12.

النتائج: : تطوّر لدى المرضى المتابعين نقصاً بالغلوبولينات المناعية IgG، IgA، IgM عن المستوى القاعدي خلال أشواط المعالجة (3 أشواط، و6 أشواط)، والعودة التدريجية للمستوى القاعدي بعد الانتهاء من العلاج بـ 6 أشهر، ولذلك دلالة إحصائية مهمّة خلال مراحل الدّراسة بالنسبة للغلوبولين IgG حيث إنّ ($P=0.00$, $CI=95\%$, $1.4\%-33\%$, 1 vs. 15)، ولم يرتبط نقص IgG، IgA بحدوث الإلتنانات أو الوفيات، في حين ارتبط نقص IgM بحدوث الإلتنانات الشديدة ($P=0.006$, $CI=95\%$, 13 vs. 43)، وترافقت الإلتنانات مع نسبة قبولات مشفوية مرتفعة ($P=0.001$, $7.7\%-46.2\%$) أدت إلى الوفاة.

الاستنتاج: إنّ مستوى الغلوبولين المناعي IgG ينقص خلال فترات التقييم والمراقبة بنسبة 19% عن المستوى القاعدي بعد إعطاء الـريتوكسيماب. بالإضافة إلى نقص الـIgA، وانخفاض شديد في مستوى IgM، ولم ترتبط الإلتنانات والوفيات بنقص الغلوبولينات المناعية IgG، IgA، في حين ارتبط نقص IgM بالإلتنانات الشديدة، وازدادت الإصابة بالإلتنانات خلال المعالجة.

الكلمات المفتاحية: الـريتوكسيماب، لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة، نقص الغلوبولين المناعي، IgG .

الباب الأول: القسم التمهيدي

أولاً: المقدمة

تُعدُّ لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة DLBCL (Diffuse large B cell lymphoma) النمط النسيجي الأشيع من لمفوما لا هودجكن (Non Hodgkin Lymphoma) NHL، حيث تُشكّل ما يقارب 25% من NHL.^{1,2,3}

تتألف لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة DLBCL من مجموعة متغايرة من الأنماط التي تختلف فيما بينها مورفولوجياً وحينياً وبالسير السريري. حيث تم تمييز مجموعة من الكيانات المرضية السريرية في تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2017 (World Health Organization) WHO، ولاحقاً في تصنيف WHO-HEAM5 2022 الذي يضع فروقاً بين الأنماط المختلفة كافية لتشخيصها.^{4,5,6}

وتعتبر DLBCL شافية في نصف الحالات تقريباً، وبشكل خاص عند المرضى الذين يحققون هودة تامة على الخط العلاجي الأول. تتضمن العوامل خارج الورمية المؤثرة على العلاج العمر والحالة الاقتصادية، الأمراض المرافقة، والأعراض العامة.⁷

لوحظ تحسّن نتائج علاج لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة بشكل واضح بعد ظهور العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد CD20 Cluster of Differentiation 20 (ريبوتوكسيماب)، وإضافته لأنظمة العلاج الكيميائي التقليدية.⁸

تعتبر الخلايا البلازمية الناضجة مصدراً أساسياً لما يقارب 95% من الغلوبولين المناعي IgG Immunoglobulin G الجوال.⁹ تعتمد آلية عمل الريبوتوكسيماب في إنضاب الخلايا البائية بالمجمل على السمية الخلوية المتوسطة بالأضداد، وذلك لمدة تصل إلى 24 شهراً حيث لوحظ أن الإنضاب طويل الأمد لسلائف الخلايا البلازمية يمكن أن يؤخر عملية إعادة تجديد البلازميات الناضجة¹⁰ الذي يقود لنقص الغلوبولينات المناعية وزيادة خطر الإنتانات.¹¹

لُوحظ بقاء مستوى الخلايا البائية الانتقالية والخلايا البائية الذاكرة عند مستويات منخفضة جداً، وذلك بعد عام من المتابعة بعد العلاج بالريبوتوكسيماب في دراسة مماثلة لمجموعة من المرضى في مشفى جامعة فوجيتا الصحي في اليابان.¹²

ثانياً: المشكلة البحثية:

افترض هذا البحث أنّ معايرة مستوى الغلوبولين المناعي المصلي IgG بشكل روتيني قبل وبعد المعالجة بالريتوكسيماب يمكن أن تساعد في تحديد مرضى الخطورة العالية للإنتانات، وتأثيره على فترة البُقا الكلية والبقاء الحرة للمرض، وذلك عند مرضى لمفوما الخلايا البائية المنتشرة DLBCL.

ثالثاً: التساؤلات:

هل ينقص العلاج بالريتوكسيماب الغلوبولينات المناعية وبشكل خاص IgG عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة؟

هل يؤثر نقص الغلوبولينات المناعية لدى المرضى المعالجين بالريتوكسيماب مع العلاج الكيميائي على فترة البُقا الكلية، والبقاء الحرة من المرض، ويزيد خطورة الإنتانات؟

هل لنقص الغلوبولينات المناعية علاقة بتصنيف الخطورة للمرضى؟

رابعاً: هدفُ البحث:

هدفت الدّراسة إلى تحديد مستوى الغلوبولين المناعي المصلي IgG، والخطورة الإنتانية المرتبطة بنقص الغلوبولين المناعي، بالإضافة إلى تأثيره على معدل البُقا الكلية والبقاء الحرة من المرض عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة التالي لتلقيهم ريتوكسيماب ضمن بروتوكولات العلاج المقترحة.

خامساً: أهميّة البحث:

تأتي أهميّة البحث في إيضاح تأثير الريتوكسيماب في إحداث أعراض جهازية طويلة الأمد لها علاقة بنقص الغلوبولينات المناعية، ودور مراقبة عيار الغلوبولينات المناعية في الإنذار والتنبؤ بالبقاء والوفيات.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواته:

تصميمُ البَحْثِ: دراسةٌ حَشْدِيَّةٌ_مُسْتَقْبَلِيَّةٌ (prospective cohort study) في مستشفى الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين في دمشق ما بين شهري كانون الثاني 2021 وكانون الأول 2021. أُجريتِ الدِّراسةُ وفقَ المعاييرِ الآتية:

معاييرُ الاشتمال:

- مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة المشخصين حديثاً والناكسين الذين بلغوا من العمر 18 سنة فما فوق، وخضعوا لعلاج مناعي كيميائي وفق بروتوكول (R-CHOP) Rituximab-Doxorubicin ،Cyclophosphamide ،Vincristine ،Prednisolone والذين تلقوا من 6 إلى 8 أشواط، أو بروتوكولات النكس الأخرى كالا (R-ICE) Carboplatin ،Ifosfamide ،Etoposide ،Rituximab حيث تلقوا من 2 إلى 4 أشواط علاج كيميائي.

معاييرُ الاستبعاد:

- المرضى المصابون بأمراض المناعة الذاتية.
- كانت عَيْنَةُ البَحْثِ النِّهائِيَّةُ مؤلَّفةً من 65 مريضاً مقبولين في المستشفى لتلقي العلاج الكيميائي المناعي وفقاً لحاسبة إلكترونية مُعدَّة مسبقاً على الموقع www.raosoft.com/samplesize.html،¹³ بمجال موثوقية 95% CI وأهمية إحصائية $P \text{ value} < 0.05$.

أُجريتِ الدِّراسةُ على المرضى المقبولين في شعبة أمراض الدَّم في مستشفى الأسدِ والمواساةِ الجامعيَّين خلال مُدَّةِ الدِّراسةِ المذكورة، كان جميعُ المرضى في هذا البَحْثِ على درايةٍ تامةٍ بالدِّراسةِ، وقد أُخِذَتْ موافقتُهُمُ الخَطِيئةُ المُستتيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقِّي المعلوماتِ الكافيةِ.

شُخِّصَتْ لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة بناءً على إجراء خزعة نسيجية استئصالية غالباً عُقدة لمفية، مع إجراء التتميط المناعي لتأكيد التَّشخيصِ.

خضعَ المرضى عندَ القبولِ لتَقْيِيمٍ سريريٍّ وفق استمارةِ البَحْثِ (مُدرجة ضمن ملاحقِ البَحْثِ) تضمَّنَ توثيقَ الآتي: العمر، الجنس، عيار خميرة اللاكتات ديهيدروجيناز Lactate LDH ، الحالة الأدائية، مرحلة المرض، إصابة خارج العُقْد، حساب الحرز الإنذاري الدولي NCCN-IPI، تصوير طبقي محوري متعدد الشرائح للصدر والبطن والحوض مع الحقن عند بداية التَّشخيصِ، إجراء عيار المستوى المصلي لـ IgG قبل بدء العلاج، وخلال مراحل التقييم (بعد 3 أشواط، وبعد 6 أشواط) من العلاج، وبعد 3 أشهر، و6 أشهر من انتهاء العلاج، بالإضافة إلى معايرة

IgM و IgA قبل بدء العلاج، وخلال مراحل المعالجة (بعد 3 أشواط وبعد 6 أشواط)، الأمراض المرافقة، والعلاجات الدوائية، قصة إنتانات مرافقة خلال فترة تلقي العلاج، أو خلال فترة 6 أشهر من انتهاء العلاج، وضع المريض المشخص حديثاً على بروتوكول (R-CHOP)، ووضع المريض الناكس على بروتوكولات النكس الأخرى كالـ (R-ICE)، ثم تقييم المريض بإجراء تصوير طبقي محوري متعدّد الشرائح للصدر والبطن والحوض مع الحقن بعد 3 أشواط من البدء بالعلاج، بعد الانتهاء من العلاج، بعد 3 أشهر، وبعد 6 أشهر من انتهاء العلاج.

سابعاً: الدّراسات المرجعية:

الدّراسة الأولى:

بعنوان:

"Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia".¹⁴

تمّت الدّراسة 1997 حتّى عام 2017 ونُشرت عام 2018 في مركز بارتنز الصّحّي التابع لمشفى ماساتشوستس في ولاية بوسطن الأمريكيّة، وهدفت الدّراسة إلى إظهار مستوى نقص الغلوبولينات المناعية والوفيات والإنذار بعد إعطاء الـريتوكسيماب.

شملت الدّراسة 8633 مريضاً ممن تلقوا الـريتوكسيماب، أُجريت على المرضى المصابين بأمراض مناعية وأمراض دموية (وعدد 340 مريضاً)، بمتوسط عمر 59.8 سنة، لم يتم فحص مستويات الغلوبولين المناعي لدى معظم المرضى قبل العلاج بالـريتوكسيماب. تم تحديد مستوى الغلوبولين المناعي قبل البدء بالـريتوكسيماب لدى 655 مريضاً حيث لوحظ نقص الغلوبولين المناعي في الدّم عند 313 مريضاً من العينة المدروسة (47.8%) من بينهم 7.6% من المرضى الدّمويين. لوحظ زيادة في نقص الغلوبولين المناعي في الدم بعد إعطاء الـريتوكسيماب، وزيادة في حالات الإنتان الشّديدة بعد استخدام الـريتوكسيماب في مجموعة الدّراسة (من 17.2% إلى 21.7% ؛ $P < 0.001$).

وبالنسبة لمعدل البقاء الحرة للمرض، ارتبطت زيادة معدل الوفيات بزيادة العمر (نسبة الخطر HR، 1.02 ؛ 95% CI، 1.01-1.02 ؛ $P < 0.001$)، وجنس الذكور (HR، 1.14 ؛ 95% CI، 1.02-1.28 ؛ $P = 0.02$)، والإنتانات الشّديدة في الأشهر الستة السّابقة (HR، 3.14 ؛ 95% CI، 2.77-3.55 ؛ $P < 0.001$)، وبعد أول جرعة من الـريتوكسيماب (HR، 4.97 ؛ 95% CI، 4.41-5.60 ؛ $P < 0.001$).

الدّراسة الثّانية:**بعنوان:****"Influence of R-CHOP Therapy on Immune System Restoration in Patients with B-Cell Lymphoma."¹²**

تمّت الدّراسة عام 2016 في مشفى جامعة فوجيتا الصّحي في اليابان لمّدّة سنة كاملة، وهدفت الدّراسة إلى إظهار تأثير الـ R-CHOP عند مرضى DLBCL في إحداث تشبيط مناعي طويل الأمد. أُجريت الدّراسة على 89 مريضاً، حيث تم معايرة غلوبولين المصل IgG قبل بدء المعالجة وبعدها، بالإضافة إلى معايرة تعداد الخلايا اللمفاوية ($CD20+$ و $CD3+$ و $CD4+$ و $CD8+$) في الدّم التي كانت متاحة لـ 43 مريضاً فقط.

وُجد أنّ متوسط عيار IgG ينخفض من 1221 مغ/دل (القاعدي) إلى 733 مغ/دل (بعد العلاج الكيميائي) ($P < 0.001$)، بالإضافة إلى انخفاض في تعداد الخلايا اللمفاوية $CD4+$ و $CD20+$ ($P < 0.001$). كما أنّه لم يتم استعادة مستويات sIgG وتعداد خلايا $CD4+$ بالكامل في غضون 24 شهراً، مما يشير إلى وجود تأثير مثبت للمناعة لـ R-CHOP عند هؤلاء المرضى. كانت نسبة الإصابة بالإنّتان خلال فترة السنتين 16.3% - 23.6%.

الدّراسة الثّالثة:**بعنوان:****"Hypogammaglobulinemia after rituximab treatment incidence and outcomes"¹⁵**

تمّت الدّراسة عام 2014 م في مشفى برومتون الملكي في بريطانيا خلال سنة كاملة، شملت 114 مريضاً (من بينهم 75 مريضاً دمويّاً)، وتم تحديد 27 مريضاً (من ضمنهم 25 مريضاً دمويّاً) ممن طوّروا نقص الغلوبولينات المناعية بنسبة حوالي 23.7%، كان متوسط عيار IgG لديهم 342 مغ/دل (المعدل الطبيعي 580 - 1630 مغ/دل). كان لدى جميع المرضى خلايا بائية منخفضة أو غائبة. تطلّب IVIG لاحقاً بمدى وسطي 36 شهراً من آخر جرعة ريتوكسيماب (من 7 أشهر إلى 7 سنوات).

ثامناً: مكوّنات البحث:

يتكوّن البحث من ثلاثة أبواب:

الباب الأول: القسم التمهيدي.

الباب الثاني: القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع الدراسة وعن التعريفات الأساسية،

ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول: تعريف لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة والوبائيات والآلية**

الإمراضية والتظاهر السريري والتشخيص والتصنيف والعلاج: يحتوي لمحة كاملة عن

لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة.

- **الفصل الثاني: النكس والتععيد والعلاج:** يحتوي التعريف وتدبير النكس بالإضافة إلى

خطوط المعالجة الكيميائية المقترحة وخطوط العلاج الحديثة.

- **الفصل الثالث: الريتوكسيماب وآلية العمل وتأثيراته الجانبية:** يحتوي على تعريف

الريتوكسيماب والآلية الإمراضية والحرائك الدوائية والاستقلاب بالإضافة إلى تأثيراته الجانبية.

- **الفصل الرابع: نقص الغلوبولينات المناعية وعلاقتها بالريتوكسيماب:** ويحوي على

تعريف نقص الغلوبولينات المناعية والآلية الإمراضية والتشخيص والعلاج بالإضافة إلى دراسة

علاقة نقص الغلوبولينات المناعية بالريتوكسيماب.

الباب الثالث: القسم العملي: وهو الإطار العملي للدراسة والخطط التي اتبعت خلال مدة الدراسة

للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من أربعة فصول:

- **الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه:** يحوي خلفية البحث وأهميته، وهدف البحث،

ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة، وعينة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة

العمل وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي أستخدمت

في البحث).

- **الفصل الثاني: نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية.

- **الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي مراجعة للنتائج التي

جرى التوصل إليها ومقارنتها بنتائج الدراسات العالمية المشابهة.

- **الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصة نتائج البحث والمقترحات

المستقبلية لإجراء دراسات حول هذا الموضوع لاحقاً.

الباب الثاني: القسم النظري

يتألف الباب الثاني من أربعة فصول:

1- الفصل الأول: تعريف المفوما والوبائيات والآلية الإمبراضية والنظاهر السريري والتشخيص والتصنيف والعلاج.

2- الفصل الثاني: النكس والتعنيد والعلاج.

3- الفصل الثالث: الريتوكسيماب وآلية العمل وتأثيراته الجانبية.

4- الفصل الرابع: نقص الغلوبولينات المناعية وعلاقتها بالريتوكسيماب.

يتضمن هذا الفصل دراسة نظرية عن لمفوما الخلية البائية المنتشرة، والآلية المرضية، والخطة العلاجية وآلية تأثير العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد CD20 (ريبوتوكسيماب)، بالإضافة إلى لمحة عن تعريف الغلوبولينات المناعية وعلاقتها بالريبوتوكسيماب.

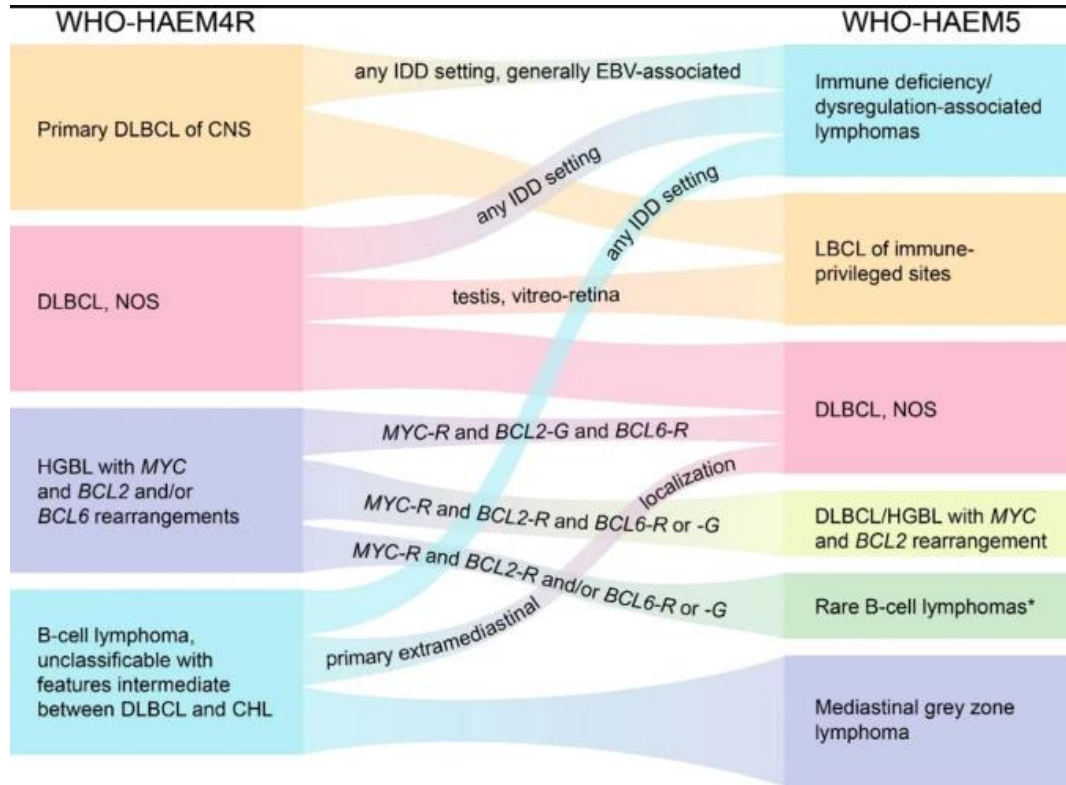
الفصل الأول: لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة

1-1 التعريف Definition:

لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL) هي مجموعة متغايرة من خباثات الخلية البائية المتحولة، الكبيرة العدوانية، التي تسبب امحاء 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 الناسجة المنتشرة (Diffuse histiocytic lymphoma) كما تم توصيفها مؤخراً في تلخيص تاريخ اللمفومات¹⁶. 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)، ولاحقاً في تصنيف WHO-HEAM5 2022 الذي يضع فروقاً بين الأنماط المختلفة كافية لتشخيصها^{4,5,6}. كما في الشكل (1):

- لمفوما الخلية البائية الكبيرة البدئية للمواقع ذات التفضيل المناعي Immune Privileged Sites: وتشمل اللمفوما البدئية للجهاز العصبي المركزي Central Nervous System (CNS)، بالإضافة إلى الخصية.
- لمفوما الخلية البائية الجلدية البدئية، نوع الساق: يتكون هذا النوع من خلايا B كبيرة محولة تظهر عادةً على شكل أورام حمراء أو حمراء مزرقة.
- لمفوما إيجابية فيروس إيبشتاين بار (EBV) Epstein-Barr.
- لمفوما الخلية البائية الغنية بالخلايا التائية والخلايا الناسجة (بقيت نفسها).
- لمفوما خلية B عالية الخطورة HBCL مع إعادة ترتيب MYC وBCL2: تم تصنيفها مع لمفوما الخلية البائية عالية الخطورة مع إعادة ترتيب MYC وBCL2 و/أو BCL6.

- لمفوما المنطقة الرمادية للمنصف: لمفوما الخلية B غير المصنّف، مع مميزات بين DLBCL ولمفوما هودجكن الكلاسيكي.
- لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة من النمط غير المحدد (DLBCL not (NOS) otherwise specified: عندما لا تقع DLBCL ضمن أحد الأنواع الفرعية التي تمّ ذكرها، يأتي تصنيفها على أنّها DLBCL من النمط غير المحدد (NOS).



الشكل (1): الفرق في تصنيف الخلية البائية الكبيرة المنتشرة ضمن التّصنيف WHO4R والتّصنيف WHO-HEAM5

وقد يكون المرض بدئيّاً (de novo) أو متحوّلاً عن لمفوما منخفضة درجة الخباثة، مثل اللمفوما صغيرة الخلايا Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) واللمفوما الجريبية Follicular Lymphoma (FL).

2-1 الوبائيات والانتشار Epidemiology:

تُعدُّ لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL) النمط النسيجي الأشيع من لمفوما لا هودجكين NHL (Non Hodgkin Lymphoma)، حيث تُشكِّل ما يقارب 25% من NHL^{18,17,1} بنسبة حدوث 7 حالات/100000 كل سنة عند البالغين^{19,3,1}. يتأثر معدل الوقوع بالعرق، ويكون أعلى عند الأمريكيين البيض منه عند الأمريكيين السود والآسيويين والهنود وسكان ألاسكا الأصليين^{20,19,1}. ويتأثر كذلك بالجنس مع سيطرة خفيفة لإصابة الذكور بمعدل 55% من الإصابات¹. تزداد نسبة الحدوث مع العمر، ومتوسط عمر الإصابة 64 سنة. وقد تم ملاحظة زيادة خطر الإصابة العائلية بـ DLBCL وباقي أنماط NHL^{22,21}، وذلك بمعدل 3.5 ضعف للأقارب من الدرجة الأولى²¹.

3-1 الآلية المرضية Pathogenesis:

الآلية المرضية الجزيئية لـ DLBCL مُعقَّدة، وتتضمن عدّة 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 تمّ فهمها إلى حد ما، وبقي بعضها الآخر مجهولاً إلى الآن.

إنّ الـ DLBCL مجموعة متغايرة من الأورام المشتقة من الخلية البائية من المركز المنتش أو من الخلية البائية التالية للمركز المنتش، وكلاهما خلية بائية مُفعّلة. يدعم سلالة هذه الخلايا الطفرات الجسدية المُعرّفة في المواقع المختلفة لمورثة الغلوبولين المناعي (IgVH)، التي تعمل واسماً لعبور المركز المنتش²³.

تُبدى الغالبية العظمى من DLBCL إزفاءات أو طفرات تؤدي إلى زيادة التعبير عن مورثة BCL6 (B Cell lymphoma 6)، ويؤدي فرط التعبير عن BCL6 إلى تنظيم الجينات الهدف متضمنة TP53 (Tumor suppressor) الذي يمنع الخلايا من الموت المبرمج استجابة لأذية الـ DNA^{25,24}.

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

بالإضافة إلى الإصابة البدئية يُمكن أن تتطور DLBCL من الأنواع الأخرى للمفوما البائية مثل الالبيضاخ المزمن البائي (متلازمة ريشتر Richter)، المفوما الجريبية 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 المرحلة I وII من المرض²⁶.

يلاحظ عند وضع التشخيص وجود الأعراض الجهازية "B" (مثل: الترفع الحاروري ونقص الوزن والتعرق الليلي الغزير) عند 30% من مرضى DLBCL، وارتفاع LDH المصل في أكثر من نصف المرضى^{25,26}.

يتم تشخيص حوالي 60% من المرضى بمرحلة متقدمة (غالباً مرحلة III أو IV)، بينما يكون عند 40% إصابة موضعة، وتُعرف على أنها إصابة محتواة ضمن حقل شعاعي واحد^{27,28}. ويكون نقى العظم مصاباً عند التشخيص في حوالي 30% من المرضى، ولكن قد تكون الإصابة من نمط نسيجي مخالف مثل FL²⁹، في أكثر من نصف هذه الحالات.

يبدأ المرض بالنسج خارج العقد اللمفاوية في 40% من الحالات³⁰، وأشيع المواضع للإصابة البدئية خارج العقدية هو المعدة والسبيل المعدي المعوي، لكن يمكن أن ينشأ المرض في أي نسيج بما فيه الخصيتين والعظم والغدة الدرقية والغدة اللعابية واللوزتين والجلد والكبد والثدي والخصر والكلبتين وتجويف الأنف والغدة الدرقية والجيوب جانب الأنفية والرحم وعنق الرحم والمهبل والجهاز العصبي المركزي^{31,32}.

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

وقد تكون DLBCL غازية موضعياً بشدة فتضغط الأوعية (مثل متلازمة الاوجوف العلوي)، أو الطرق الهوائية (انضغاط الرغامى أو القصبات)، أو ترتشح بالأعصاب المحيطة، أو تخرب العظم (كمتلازمة ذيل الفرس) فتحتاج إلى تدخل سريع³³.

5-1 التشخيص Diagnosis:

يتم وضع التشخيص بناءً على خزعة استئصالية للنسيج المصاب، غالباً عقدة لمفية³⁴.

يعتمد التشريح المرضي بوضع التشخيص على المظهر (خلايا لمفاوية بائية متحولة وكبيرة ذات نوية مسيطرة وسيتوبلاسما أسسية التفاعل، بنمط نمو منتشر، ومعدل تكاثر عالٍ)، والتلوينات المناعية (تبدي خلايا الورم في DLBCL إيجابية لمستضدات الخلايا البائية CD19، CD20، CD22، CD79a، PAX5)^{35,36}.

تُبدي غالبية الـ DLBCL شذوذات جينية، ولكن لا يوجد تبدلاً جينياً وحيداً نموذجياً أو مشخّصاً لها.

6-1 تصنيف مرحلة الإصابة Staging:

يتم تحديد مرحلة المرض وفق تصنيف Lugano وهو الشكل المعدّل لـ Ann Arbor staging system الذي تمّ وضعه من قبل الهيئة العالمية للمفومات الخبيثة ومركز الأورام لشمال أمريكا وأوروبا واليابان وأستراليا في اجتماعها المنعقد في لوجانو، سويسرا عام 2014³⁷، وتمّ إقراره في توصيات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (National Comprehensive Cancer Network) NCCN لعام 2015³⁸.

تصنيف لوجانو (الجدول 1):

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

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

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

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

المرحلة (A): غياب الأعراض العامة.

المرحلة (B): وجود الأعراض العامة.

الجدول (1): تصنيف لوغانو لمراحل اللمفوما

المرحلة	الإصابة العقدية	الإصابة خارج العقدية (E)
محدودة		
I	عقدة وحيدة أو مجموعة من العقد المتجاورة	آفة خارج عقدية وحيدة دون إصابة عقدية
II	اثنتان أو أكثر من المجموعات العقدية على جانب واحد للحجاب الحاجز	المرحلة I أو II من الإصابة العقدية مع إصابة خارج عقدية مجاورة محدودة
Bulky II*	II كما في السابق مع وجود ضخامة عرطلة	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
*تحدد معالجة المرحلة bulky II كمرحلة محدودة أو متقدمة بحسب النمط النسيجي وعوامل إنذارية أخرى		

7-1 تصنيف الخطورة والإنذار:

- تُعتبر DLBCL شافية في نصف الحالات تقريباً، وبشكل خاص عند المرضى الذين يحققون هواده تامة على الخط العلاجي الأول. تتضمن العوامل خارج الورمية المؤثرة على العلاج: العمر والحالة الاقتصادية والأمراض المرافقة والأعراض العامة^{5,6}.

يرتبط الإنذار في DLBCL بشكل وثيق بعدد النقاط المسجلة في حرز الإنذار الدولي IPI (International Prognostic Factor Index score) الجدول (2)، والذي وُضِعَ عام 1993 لتقييم الإنذار عند مرضى لمفوما لاهودجكن العدوانية الذين سيخضعون للعلاج الكيميائي المتضمن دوكسوروبيسين^{39,1}. ومازال يُعتبر الأداة الإنذارية الأكثر استخداماً عند مرضى لمفوما لاهودجكن، معتمداً على تقييم المظاهر عند المريض قبل تلقي العلاج، وهو أكثر دقة من التّصنيف المرحلي في تحديد مدة البقاء.

يتضمن حرز الإنذار الدولي العوامل التالية التي تترافق مع بقاء كلية (OS) وفترة بقاء حرة من المرض (EFS) أقصر:

1. العمر < 60 سنة.
2. LDH أعلى من الطبيعي.
3. الحالة الأدائية $2 \leq$ (حسب تصنيف المجموعة التعاونية الشرقية للأورام ECOG Easter Cooperative Oncology Group كما هو موضح بالجدول (4)).
4. المرحلة III أو IV حسب تصنيف آن أربور Ann Arbor.

الجدول (2): حرز الإنذار الدولي IPI

IPI الأصلي
العمر < 60 سنة
مستوى LDH أعلى من الطبيعي
الحالة الأدائية بحسب تصنيف ECOG $2 \leq$
المرحلة III أو IV حسب تصنيف آن أربور
عدد مواضع الإصابات خارج العقدية < 1

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

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

تظهر بعض العوامل الإنذارية الأخرى متممةً 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
Rituximab– Doxorubicin – Vincristine– Cyclophosphamide –Prednisolone

(R-CHOP) حرز الإنذار الدولي المعتمد من قبل الشبكة الوطنية الشاملة للأورام NCCN-IPI

⁴⁰(The National Comprehensive Cancer Network - IPI)

الجدول (3): NCCN-IPI

NCCN- IPI score

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

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

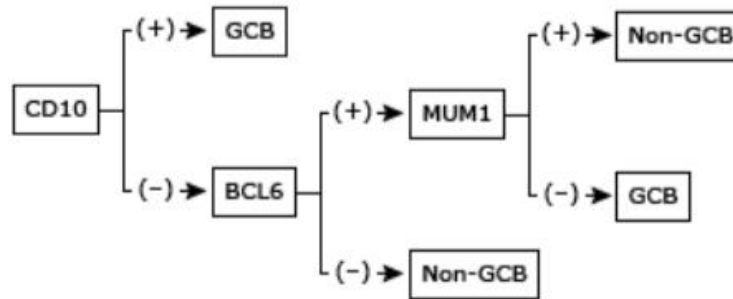
يتم تصنيف المرضى اعتماداً عليه إلى أربع مجموعات:

1. خطورة منخفضة الشدة: 0-1 نقطة: OS 96%, EFS 94%.
2. خطورة منخفضة لمتوسطة 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%.

الجدول (4): الحالة الأدائية حسب ECOG⁴¹

WHO/ECOG performance status	الحالة الأدائية
0	نشط تماماً، أي أنه 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، حبس الفراش أو الكرسي طوال الوقت

- لمعرفة أصل الخلايا التي يُشتق منها المرض دور مهم في تحديد الإنذار وتوقع الاستجابة للعلاج، يتم تحديدها بإجراء دراسة وراثية للخلايا، والتي لا يمكن إجراؤها بشكل روتيني لصعوبة الإجراء وكلفته العالية، لكن لابد لنا من الإشارة إلى وجود تحت نمطين أساسيين يشكّلان معظم الحالات وهي: الخلايا البائية من المركز المُنتش (GCB) وتتمتع بالإنذار الأفضل والاستجابة الأفضل للعلاج، ونمط الخلايا البائية المفعلة (ABC) الأسوأ اندازاً والأقل استجابة للعلاج.
- يُمكن استخدام التلوينات المناعية في تحديد أصل الخلايا، وذلك بطريقة هانس (Hans)⁴² أو تالي (Tally)⁴³، كما هو موضّح في الشكل (2):

Hans algorithm[1]**Tally method[2]**

- 1) Measure GCB markers: CD10 (+ or -) and GCET1 (+ or -)
- 2) Measure ABC markers: MUM1 (+ or -) and FOXP1 (+ or -)
(For each of the above, score 1 point for "+" and 0 points for "-")
- 3) Compare GCB score versus ABC score:
 - if GCB > ABC, then classify as GCB
 - if GCB < ABC, then classify as ABC
 - if GCB = ABC, then measure LMO2:
 - if LMO2 ≥ 30%, then classify as GCB
 - if LMO2 < 30%, then classify as ABC

الشكل (2): طريقة تالي⁴³ وخوارزمية هانس⁴² 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، BCL2⁴⁴ باستخدام تقنية الـ FISH (Fluorescence in situ hybridization).
- وتوصف اللففوما عالية الدرجة بوجود طفرتين منهم بثنائية الضربة Double 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 الإنتراسكلينات، ولوحظ تحسن نتائج علاج لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة بشكل واضح بعد ظهور العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد CD20 (ريبوتوكسيماب)، وإضافته لأنظمة العلاج الكيميائي التقليدية^{8,7}. يتم اختيار البرتوكول العلاجي المناسب وفق النمط النسيجي ومرحلة المرض والحالة الأدائية للمريض والحرز 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 وفيروسات التهاب الكبد B وC بالإضافة لحمض البول.
- خزعة نقي العظم: مقترحة لأغلب المرضى. رغم الحساسية والنوعية العالية للتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET (Positron Emission Tomography) في تحديد وجود إصابة نقي العظم، إلا أنه قد يفوت الارتشاح المنتشر قليل الحجم⁴⁵، بالإضافة إلى أن التشريح المرضي لخزعة نقي العظم هو الوحيد القادر على تحديد فيما إذا كانت إصابة النقي موافقة أو مخالفة لنمط للمفوما، ولذلك أهمية إنذارية³⁰. وبالمقابل لا داعي لإجراء خزعة العظم في حال إثبات الإصابة بتقنية الPET⁴⁶.
- البزل القطني: موصى به عند جميع المرضى مع إصابة خصيتين أو الأم الجافية أو الجيوب. ومن المفضل إجراؤه عند مرضى مع إصابة المبيضين أو الثدي أو إصابة نقي العظم غير المتوافقة أو حرز 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 (Flow cytometry)، ذلك أنه قد يكشف التنميط الخلوي بعض الحالات غير المكتشفة بالفحص الخلوي والعكس بالعكس^{47,48}.
- ايكو القلب: يُجرى لجميع المرضى لتحديد الجزء المقذوف من إنتاج القلب EF (Ejection Fraction). ذلك لأن المعالجة المتضمنة الانتراسكلينات تترافق مع زيادة خطر تطور قصور

قلبي وزيادة ملحوظة في الأمراضيات والوفيات⁴⁹. ولكن قد يُستغنى عنه عند بعض المرضى الشباب دون 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،^{50,37} تُعدُّ DLBCL من الأورام القابطة لفلوروديوكسي غلوكوز (FDG) Flourodeoxy Glucose لذلك تظهر المناطق المصابة فعالة 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،^{52,51} أو تجميد البويضات عند الإناث⁵³ قبل البدء بالعلاج.

تحديد نمط المرض: يساعد على تحديد الإنذار وتوقع البُقاء، ويتم بإجراء ما يلي:

- تحديد أصل الخلايا التي يشتق منها الورم (GCB / ABC).
 - تقييم حالة المورثات الورمية (MYC / BCL2 / BCL6).
 - تقييم الحاجة لوقاية للجهاز العصبي المركزي (CNS):
- 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 عقديّة^{55,54}.
2. وجود أربعة أو أكثر من عوامل الخطر التالية.⁵⁶
 - ✓ ارتفاع LDH المصل.
 - ✓ الألبومين < 35 غ/ل.
 - ✓ العمر < 60 سنة.
 - ✓ إصابة عقد لمفية خلف البريتوان.
 - ✓ أكثر من إصابة خارج عقديّة.
3. إصابة أعضاء خاصة مثل الخصيتين أو الحجاج أو الثدي أو الأم الجافية⁵⁵.
4. إصابة نقي عظم مرافقة³⁰.

الفصل الثاني: النكس والتعنيد في لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة

Relapse and Refractory DLBCL

يتم علاج معظم المرضى الذين يعانون من لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL) بالعلاج الكيميائي الأولي باستخدام ريبوتوكسيماب بالإضافة إلى سيكلوفوسفاميد ودوكسوروبيسين وفينكريستين وبرينديزولون (R-CHOP).^{7,8}

ومع ذلك، فإن 10% من المرضى لا يستجيبون بشكل كافٍ للعلاج الأولي (تعنيداً للمرض)، وحوالي 30% إلى 40% من المرضى ينكسون لاحقاً بعد تحقيق استجابة كاملة.^{57,58}

1-2 التعريف Definition:

تعريف التعنيد (Refractory):

على أنه فشل في تحقيق استجابة أكثر من 50% من حجم الضخامات العقدية بعد العلاج الأولي، وذلك بناءً على التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)/التصوير المقطعي المحوسب (CT)، ووفقاً لمعايير لوغانو (الجدول 1)، أو النكس خلال فترة أول 6 أشهر من انتهاء العلاج.

ويتم تأكيد التشخيص بإعادة الخزعة بشكل عام، ولنفي الاستجابة الالتهابية الارتكاسية التالية للعلاج.

في حين أن النكس (Relapse):

هو عودة اعتلال العقد للمفاوية التدريجي، أو ضخامة أعضاء (كبد، طحال، كتلة خارج عقدية)، أو نقص تعداد الكريات البيض غير المفسر، أو الأعراض العامة بعد تحقيق استجابة تامة (CR) Complete Remission.⁵⁹

ويحدث النكس الباكر Early Relapse خلال أول 24 شهراً من انتهاء العلاج، في حين أن النكس المتأخر Late Relapse يكون بعد 24 شهراً أو أكثر من انتهاء العلاج.

إن الأنواع الفرعية البيولوجية الرئيسية المحددة في تصنيف منظمة الصحة العالمية 2016 لـ DLBCL هي الخلايا للمفاوية B للمركز المنتش (GCB) والأنواع الفرعية غير التابعة لـ GCB التي يتم تحديدها بشكل أفضل من خلال التنميط الجيني للتعبير.

تتوافق لمفوما B للمركز غير المنتش non-GCB، والذي يمكن اكتشافه بشكل روتيني عن طريق التنميط المناعي المعياري بشكل جيد وفقًا لخوارزمية هانز بإنذار أسوأ.⁴²

يمكن أن يوفّر هذا التمييز بالأنماط الفرعية إمكانية تطبيق عدد من العلاجات التي من الممكن أن تحقق الفائدة. على سبيل المثال، كان العلاج الكيميائي المكوّن من ريتوكسيماب-ديكساميثازون، وسيتارابين، وسيسبلاتين Rituximab- Dexamethasone - Cytarabine- Cisplatin (R-DHAP) أكثر فعالية في الأنواع الفرعية لـ GCB من بروتوكول ريتوكسيماب-إيفوسفاميد وإيتوبوسيد وكاربوبلاتين Rituximab-Etoposide-Ifosfamide-Carboplatin (R-ICE)، وبعض الأدوية الأخرى مثل Ibrutinib أو Lenalidomide، أكثر تأثيراً في النوع الفرعي Non-GCB.

ترتبط بعض الاضطرابات الصبغية مثل: نقطة تكسّر الصبغي MYC/8q24 أو BCL2، بإنذار أسوأ عند التشخيص وعند النكس، وتكون موجودة في 10% إلى 20% من حالات DLBCL.⁶⁰

ويمكن أن ترتبط الاضطرابات الأخرى بمجموعة فرعية من DLBCL، كلفوما الخلية البائية المنصّفة البدئية (PMBL)، وخاصة لمفوما المنطقة الرمادية التي تحتوي على الانتقال 9p24.1، وتتوافق بمعدل استجابة عالية لمضاد الموت المبرمج (anti-PD1 (Programmed Death-1) (يُطلق عليه أيضاً Anti-Programmed Cell Death Protien-1 (anti-PDCD1)).⁶¹

2-2 تدبير النكس (Management of Relapse):

يتمّ الكشف عن معظم الانتكاسات خلال أول عامين من خلال ظهور الأعراض السريرية في أثناء المتابعة. يُعدّ التقييم السريري الجيد بناءً على القصة المفصلة والفحص السريري المكوّنات الأهم في مراقبة المرضى بعد العلاج، ويجب تكرارها على فترات منتظمة، مع التركيز على الموقع الأولي للمرض.

عند حدوث النكس يجب أخذ خزعة جديدة، لتأكيد عدم وجود تبدل نسيجي حيث إنّه تمّ تشخيص لمفوما بطيئة النمو في 17% من حالات النكس المتأخر، وتحديد مرحلة المرض باستخدام التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)، وتحديد الإنذار.

يرتبط معدل النكس بالعوامل الإنذارية التي يُحددها حُرّز الإنذار الدولي (IPI)، ويمكن أن يصل إلى 50% في وجود 3 عوامل أو أكثر، ولكنّه يقتصر على 10%-20% في المرضى الذين يعانون من

2-3 المعالجة:

يعدّ زرع الخلايا الجذعية SCT (Stem Cell Transplantations) هو العلاج الأساسي، ويتم تطبيقه عند المرضى الذين دخلوا في هدأة تامة أو جزئية جيدة بعد العلاج الكيميائي الإنقاذي التالي للنكس، وخاصة زرع الخلايا الجذعية الذاتية Auto-SCT (Autologous Stem Cell Transplantations).

هناك العديد من العلاجات الإنقاذية المتاحة، والتي تشمل مشاركة العوامل المضادة للأورام مع الريبوتوكسيماب.

المجموعات الأكثر استخدامًا هي كما يلي:⁶³

R-ICE = ريبوتوكسيماب بالإضافة إلى إيفوسفاميد وكاربوبلاتين وإيتوبوزايد.

R-DHAP (Rituximab- Dexamethasone- Cytosine Arabinoside- Cisplatin): ريبوتوكسيماب بالإضافة إلى سيتارابين وسيسبلاتين وديكساميثازون.

R-GDP (Rituximab-Gemcitabine- Dexamethasone- Cisplatin): ريبوتوكسيماب بالإضافة إلى جيمسيتابين وديكساميثازون وسيسبلاتين.

R-ESHAP (Rituximab-Etoposide, methylprednisolone, Cisplatin, Cytarabine): ريبوتوكسيماب بالإضافة إلى إيتوبوزايد، ميثيل بريدنيزولون، سيتارابين، سيسبلاتين.

R-GemOx (Rituximab- Gemcitabine, Oxaliplatin): ريبوتوكسيماب بالإضافة إلى جيمسيتابين، وأوكزاليبلاتين.

إنّ أفضل بروتوكولات العلاج الكيميائي هي تلك التي توفر استجابة عالية مع سمية أقل. لا يوجد دليلاً واضحاً على تفوق بروتوكول على آخر في الدراسات العشوائية.

من العلاجات الأخرى المتاحة بالإضافة إلى العلاج الكيميائي وزرع الخلايا الجذعية، حالياً يوجد العلاجات المناعية للخلايا التائية بمستقبل المستضد الخيمري (CAR T-Cell)

(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy) Novel Therapies مثل: Polatuzumab vedotin، و Selinexor، و Tafasitamab، والأضداد ثنائية

النوعية Bispecific antibodies (BsAbs) التي تشير إلى ضد معين يرتبط بشكل نوعي بمستضدين مختلفين، جميع هذه العلاجات حسّنت البُقايا الكلية، والبقيا الحرة للمرض.⁶⁴

الفصل الثالث: العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة لـ CD20

ريتوكسيماب Rituximab

3-1 التعريف:

ريتوكسيماب هو ضد وحيدة النسيلة هجين فأري - بشري (الغطاء البشري Fc region والجزء الفأري Fab region)، تأتي أهمية الجزء البشري ضمنه بأنه 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.^{65,66}

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

3-2 آلية العمل:

الريتوكسيماب هو أضداد الـ CD20 وعمله مقيد بالخلايا البائية. والـ CD20 هو بروتين عابر للغشاء وزنه 35 كيلو دالتون، موجود على سطح الخلية للمفاوية البائية من مرحلة السليفة (Pre-B Cell) حتى تمايزها النهائي إلى خلية بلازمية⁶⁷، لكنه يغيب في المراحل الأبعد كالخلية الجذعية متعددة القدرات وطيعة الخلية البائية (Pro-B)، عمل هذا البروتين غير معروف بدقة، ولكن يعتقد بأنه يقوم بتنسيق تفعيل وبدء الدورة الخلوية وتمايزها.^{68,69}

يؤدي الريتوكسيماب إلى نضوب الخلايا البائية عبر عدة آليات نوعية تتضمن مستقبلات الـ CD20، ينتج عن ارتباطه بها: تشكّل إشارة عابرة للغشاء تؤدي إلى عدة أحداث متضمنة الفسفرة الذاتية، وتفعيل سيرين/تيروزين بروتين كيناز، وبدء تعبيرية الجين الورمي c-MYC، والجزئيات الكبرى لمعقد التوافق النسيجي من النمط الثاني⁷⁰ (major histocompatibility complex class II molecules) MCH II، ويعزز الـ CD20 تدفق شوارد الكالسيوم عبر الغشاء الخلوي عبر وظيفته المحتملة كقناة لشوارد الكالسيوم.⁷⁰

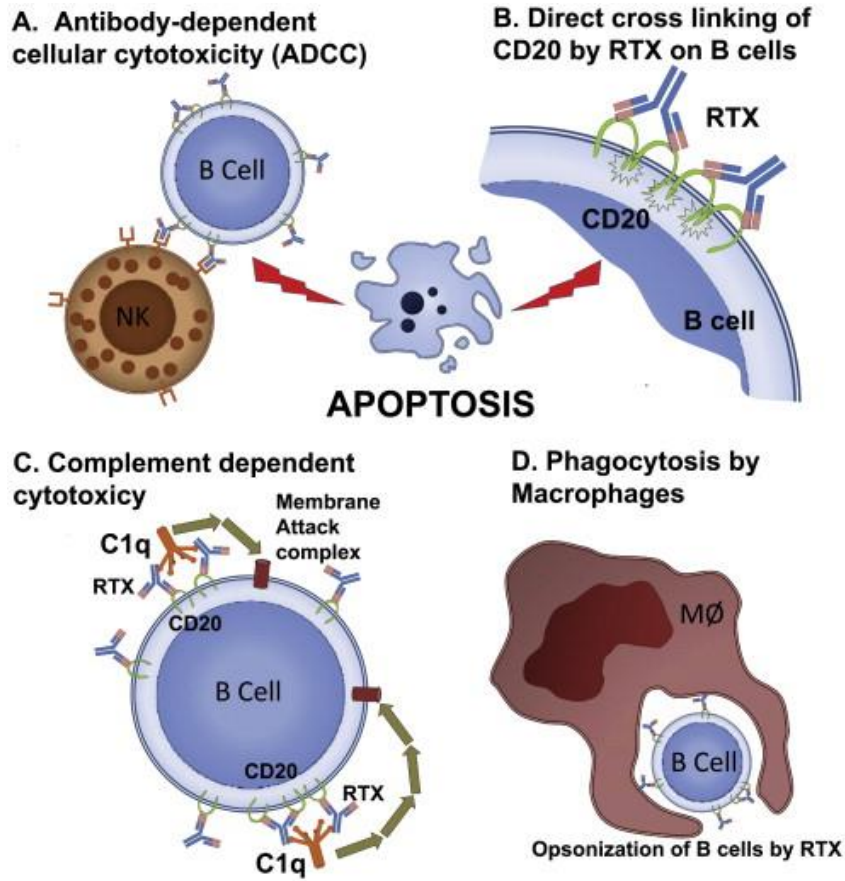
حيث يرتبط جزء Fab بمستضدات الـ CD20 ويضيف الجزء Fc الوظائف المناعية الارتكاسية، مما يؤدي إلى تكوين معقد يقدر الزناد لحدوث الموت المبرمج.

يحدث الانحلال الخلوي بآليات مختلفة⁷¹ موضحة في الشكل (3):

(1) السمية الخلوية المعتمدة على الأضداد (Antibody dependent cellular cytotoxicity) ADCC، وذلك عبر تفعيل البالعات، والخلايا القاتلة الطبيعية (NK) cell، والخلايا التائية السامة cytotoxic T cell، التي تفعل بدء تخريب الغشاء الخلوي.

(2) السمية الخلوية المتوسطة بالمتمة (Complement mediated cytotoxicity) CMC، هو سبيل يتضمن البروتين C1q من جهاز المتمة، و 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 (3): آلية عمل الريتوكسيماب⁶¹

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 أنها قد تؤدي إلى حل الخلايا بشكل مباشر عبر البيرفورين (perforine) والغرانزيم (granzyme)⁷².

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

هناك دراسات أخرى تقترح أن الموت المبرمج يمكن أن يحدث بـ caspases⁷².

أخيراً فإن للعدلات أيضاً دوراً مهماً وذلك عبر تشكيل الجذور الحرة المؤكسدة، ومن جهة ثانية فهي تفعل جهاز المتممة مؤدية إلى حدوث الانحلال الخلوي.

ويتم تنظيم الانحلال الخلوي بواسطة البروتينات المثبطة والمحفزة، مثل: CD35 /CD46 /CD55 /CD59 التي تمنع تخرب الغشاء المفعّل. بالإضافة إلى ذلك فإن استثارتها تؤدي إلى توضّع C3a، C3b ضمن الغشاء الخلوي والتي تعمل كمستقبلات للخلايا الارتكاسية، مما يمكن الأضداد السامة من تحريض التخلص من الخلايا البائية⁷².

الآلية الأخرى المقترحة هي بلعمة الخلايا البائية من قبل الجهاز الشبكي البطاني، وتعتمد هذه الآلية على تيار الكالسيوم داخل الخلية، ويحدث بواسطة قنوات الكالسيوم المباشرة أو تحفيز فوسفوليپاز 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^{74,73}.

من المعروف أن 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 فإن الريبوتوكسيماب الذي يؤدي إلى نضوب الخلايا البائية وبالتالي تقديم أقل للمستضد، يمكن أن يكون له فائدة في أمراض المناعة الذاتية وإعادة التوازن إلى الجهاز المناعي^{76,75} كذلك.

3-3 الحرائك الدوائية والتوزع والاستقلاب والإطراح:

يعتمد التوافر الحيوي للريتوكسيماب على الجرعة التراكمية، وتنضب الخلايا البائية بعد ثلاثة أسابيع من بدء العلاج عند مريض NHL⁷⁷.

يتوزع 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 المحيطي⁷⁸.

تعتمد آلية عمله على الجرعة التراكمية، فعندما نعطي 375 مغ/م² من مساحة سطح الجسم، يكون متوسط نصف عمره حوالي 76.3 ساعة (تتراوح ما بين 32-153 ساعة) بعد الجرعة الأولى، وتقريباً 205.8 ساعة (84-407 ساعة) بعد الجرعة الأخيرة. أي أنه 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 لعددتها الطبيعي بعد 12 شهراً من نهايته⁷⁹.

3-4 الآثار الجانبية Side effect:

يُعتبر الريتوكسيماب مضاداً استطباً في الإبتان الفعّال وعند المُثبطين مناعياً بشدة.

بشكل عام فإن الريتوكسيماب هو دواء جيد التحمل، أظهرت العديد من الدراسات السريرية آثاراً 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 القسبي والزلة التنفسية والوذمة الوعائية والتهاب الأنف وهبوط الضغط العابر والأحمرية واللانظمية القلبية والألم⁸⁰، ونادراً تحدث متلازمة ستيفين جونسون⁸¹.

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 أن معدل حدوثه يتناقص بتخفيض سرعة التسريب.

تتضمن الآثار الجانبية المتعلقة بتأثيره على الأعضاء:

- حثول الدّم (blood dyscrasias) في مجموعة صغيرة من المرضى، وعادة يكون خفيفاً وعكوساً، أظهرت إحدى الدّراسات حدوث نقص الصفيحات، ونقص العدلات عند 1.8% من المرضى، وفقر الدّم عند 1.4%، بالإضافة إلى نقص غاما غلوبولين في الدّم بنسبة أقل^{82،83}.
- السّمية الرئويّة⁸⁴ وتشمل حدوث النّضيق القصبي، تمّ تسجيل بعض الحالات، ولكن فقط عند 2% منهم دعت الحاجة لاستعمال الموسّعات القصبيّة.
- الإنتانات، ومنها إعادة تفعيل الفيروسات والأشيع التهاب الكبد الفيروسي ب والأخطر JC (John Cunningham).
- ومن الاختلاطات النادرة والمُهدّدة للحياة التي يمكن أن يسببها العلاج بالرّنتوكسيماب هو اعتلال المادة البيضاء للدماغ متعدد البؤر progressive multifocal leukoencephalopathy و أغلب ما يكون بسبب إعادة تفعيل فيروسيّة، وغالباً فيروس JC (John Cunningham)⁸⁵، والصّدمة التّأقيّة التي تحتاج إلى تدبير إسعافي، 80% منها تحدث خلال أول تسريب.

الفصل الرابع: نقص الغلوبولينات المناعية

Hypogammaglobulinemia

4-1 تعريف نقص الغلوبولينات المناعية:

نقص الغلوبولينات المناعية هو اضطراب ناتج عن انخفاض مستويات الغلوبولين المناعي في الدم، أو مستويات الأضداد، حيث إنّ الغلوبولينات المناعية هي المكونات الرئيسية لجهاز المناعة الخلطي، وهي قادرة على التعرف على المستضدات لتحفيز استجابة بيولوجية، والقضاء على مصدر الإلتان.⁸⁶ يمكن أن يكون نقص الغلوبولينات المناعية بدئياً أو ثانوياً. ينتج نقص المناعة البدئية عن الاضطرابات الوراثية، و/أو شذوذ الصبغيات في أثناء تطوّر جهاز المناعة، ويجري تشخيصه عادة في سن الطفولة أو البلوغ. وتشمل الاضطرابات البدئية: نقص الغلوبولين المناعي المرتبط بالصبغي X، ونقص غاما غلوبولين الدم العابر عند الرضع (Transient hypogammaglobulinemia of infancy) THI، ونقص المناعة المتغير المشترك (Common variable immunodeficiency) CVID، ومتلازمة فرط IgM، ونقص IgA المعزول.^{87,88}

و تحدث الأسباب الثانوية بسبب عامل خارجي أو مكتسب، مثل: الكورتيكوستيروئيدات، أو الأدوية المثبطة للمناعة، والاضطرابات التغذوية، والالتهابات، والعلاج الكيميائي، والأورام الخبيثة، والمتلازمة الكلوية، وأمراض التمثيل الغذائي الأخرى، والظروف البيئية الخطرة.⁸⁹

4-2 الآلية الإمراضية:

يملك الجهاز المناعي القدرة على إنتاج عدّة أنواع من الأضداد لإزالة مجموعة متنوعة من المستضدات المختلفة.⁹²

الغلوبولينات المناعية هي بروتينات سكرية تنتجها الخلايا البلازمية المعروفة باسم الأضداد الموجودة في السائل خارج الخلية وفي المصل. هناك فئات مختلفة لـ Ig مثل IgG مع الأنواع الفرعية 1-4 و IgA مع الأنواع الفرعية 1-2 و IgM و IgD و IgE. تختلف وظيفة الفئات الفرعية وطول عمرها عن بعضها، فبعضها يعيش لأسابيع وبعضها الآخر لساعات. يتم تنظيم المناعة المضادة للعدوى بشكل أساسي بواسطة IgG و IgA و IgM.⁹⁰

يحدث تبديل فئة السلسلة الثقيلة Ig بسرعة بعد تنشيط الخلايا البائية الناضجة. ينتج هذا التبديل من تعبيرية IgM و IgD إلى IgG أو IgA أو IgE، الذي يعزز التفاعل المناعي عن طريق إزالة العامل الممرض بشكل كامل الذي تسبب في الاستجابة الخلطية في البداية.

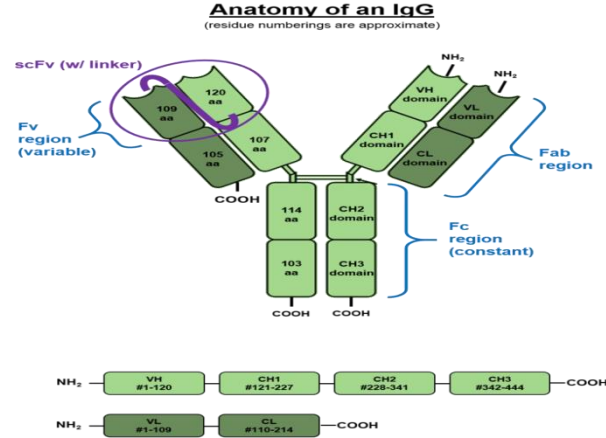
توجد آليات مختلفة للمناعة المضادة للعدوى: مثل تحييد المستضد antigen neutralization، وتفعيل المسار التكميلي الكلاسيكي بتأثير كابحات الجراثيم، والسمية الخلوية المعتمدة على الأضداد، والظهو مع البلعمة opsonization with phagocytosis.

في الرحلان الكهربائي لبروتين المصل يتم التعبير عن Ig بشكل أساسي في منطقة غاما غلوبولين، ويتم تحديد القيم الطبيعية بناءً على عمر الفرد.⁹¹

4-2-1 الغلوبولين المناعي IgG:

هو IgG هو أحادي الجزيء (الغلوبولين المناعي S7) وهو أكثر النظائر وفرة في الجسم. يتراوح مستوى المصل الطبيعي بين 600 و 1700 مغ/دل (قد يختلف النطاق الدقيق في المختبرات المختلفة). متوسط العمر النصفى 21 يومًا. IgG له وزن جزيئي 150 كيلودالتون (Kd). يُمثل IgG حوالي 75% من الأضداد في الدم لدى البشر، وهو النوع الأكثر شيوعًا من الأضداد الموجودة في الدورة الدموية، والأكثر توفرًا ضمن الأنسجة. يتم إنشاء جزيئات IgG وإطلاقها بالخلايا البلازمية B. يحتوي كل ضد IgG على اثنين من المظلات.⁹³

IgG هو النمط النظيري الوحيد الذي يعبر المشيمة، ويتم تحقيق ذلك من خلال الارتباط بمستقبل Fc الوليدي. يحتوي IgG على أربع فئات فرعية يشير تعيينها الرقمي إلى تركيز المصل النسبي.⁹⁴ يتم التمييز بين الفئات الفرعية الأربعة بشكل أساسي من خلال عدد روابط ثاني كبريتيد بين السلسلة في المنطقة المفصلة الخاصة بهم. هذا يسمح بخصائص مرونة مميزة. تُظهر الفئات الفرعية أيضًا تباينات وظيفية في قدرتها على تفعيل طريق المتممة، وقدرتها على ربط مستقبلات Fc، وقدرتها على عبور المشيمة.



الشكل (4): البنية التشريحية لـ IgG.

2-2-4-2 الغلوبولين المناعي IgA:

هو ثنائي الجزيء، يُشكّل حوالي 10% إلى 15% من الغلوبولين المناعي في الدّم. يتراوح تركيزه الطبيعي في المصل من 70 إلى 400 مغ/دل، وله وزن جزيئي 160 Kd، وهو الضدّ المهيمن على أسطح الأغشية المخاطية، وبالتالي فهو موجود في اللعاب، والدّموع، وإفرازات الأنف، وإفرازات الشعب الهوائية، وفي الجهاز الهضمي.

يحتوي IgA على أعلى معدل تخليق لجميع الأنماط النظيرة، ولكن له عمر نصفي يبلغ ستة أيام. يحتوي IgA على فئتين فرعيتين: IgA1 و IgA2.

80% من IgA في المصل هو IgA1، في حين أنّ أغلب إفراز IgA هو IgA2.^{95,96,97}

2-2-4-3 الغلوبولين المناعي IgM:

يمثّل 5-10% من الغلوبولين المناعي في الدّم. إنّهُ أحادي الجزيء على سطح الخلايا البائية، ولكنّه يكون خماسياً (الغلوبولين المناعي S19) عند إفرازه. يتكوّن IgM الخماسي عن طريق الارتباط التّساهمي للجزيئات الفردية مع السلسلة، يتوضّع في الغالب داخل الأوعية الدّموية. تركيز المصل الطبيعي لـ IgM هو 40 إلى 230 مغ/دل، ووزنه الجزيئي 950 Kd، يربط مستقبلات Fc. عمره النصفي خمسة أيام.⁹⁸

IgM الموجود على سطح الخلايا البائية مرتبط بطريقة غير تساهمية مع سلسلتين إضافيتين على سطح الخلية البائية (Ig-alpha و Ig-beta). لا يمكن لـ IgM المرتبط بالغشاء تحفيز نقل الإشارة، على الرغم من أنه يمكنه القيام بذلك من خلال الارتباط بهاتين السلسلتين.

4-3 التشخيص:

تتطلب المعايير التشخيصية لنقص الغلوبولين المناعي في الدم من قبل الجمعية الأوروبية لنقص المناعة (ESID) European Society of Immunodeficiency انخفاضاً كبيراً في تركيز IgG أقل من 500 مغ/دل (أقل من المتوسط للفئة العمرية)⁸⁶، والمُحدّد بانحرافين معياريين على الأقل.

يُلاحظ أيضاً انخفاض نظائر IgA و IgM بشكل شائع مع انخفاض مستويات IgG. IgM هو الغلوبولين المناعي الرئيسي الذي يتوافر بكثرة في أثناء الاستجابة المناعية الأولية، ولكنه موجود في الحيز داخل الأوعية الدموية.

IgG هو الأكثر عدداً داخل الأوعية الدموية وخارجها، ويتفاعل مع أجزاء Fc المختلفة على الخلايا المناعية لتفعيل طريق المتممة. يُعدّ قياس مستوى الغلوبولين المصلي IgG المعيار الأساسي في تشخيص نقص الغلوبولينات المناعية في الدم.⁸⁷

والتشخيص يتم وفق المعايير الآتية:

1. معايرة مستوى الغلوبولينات المناعية في الدم IgM، IgG، IgA :

الفحوصات المخبرية: CBC مع مستويات الغلوبولين المناعي الكمي التفاضلي في الدم، وقيم الأضداد استجابةً للقاحات (لقاحات الكزاز والدفتيريا)، أو الإبتان.

تمّ تعريف المستوى المصلي للغلوبولين المناعي IgG حسب مرجع موسبي للاختبارات التشخيصية والمخبرية¹⁴ Mosby's Diagnosis and laboratory Test References، وتبعاً للجدول (5)، على أنه:

الجدول (5): تقييم مستوى الغلوبولين المناعي IgG

شدة الدرجة	مستوى IgG ملغ/دل
طبيعي	1700-600
منخفض قليلاً	599-400
منخفض بشكل متوسط	399-200
منخفض بشدة	199-0

2. إنتاج الأضداد الوظيفية (راصات الدّم الإسيوية Isohemagglutinins، مستوى أضداد IgG، ما بعد التلقيح/ بعد التّعرض):

يُمكن تحديد اختبار وظيفة الخلايا البائية من خلال معايرة راصات الدّم الإسيوية، والأضداد الطبيعية لمستضدات عديد السّكاريد لكريات الدّم الحمراء من النمط A و B. وهي تقيس أضداد IgM في الغالب. يُعدّ غياب Isohemagglutinins أمراً طبيعياً في العامين الأوليين من العمر، وغياباً دائماً في المرضى الذين لديهم زمرة الدّم AB.⁸⁶

3. قياس التدفق الخلوي Flow cytometry للتّمييز المناعي للخلايا B وتقييم نسبة الخلايا التائية/الخلايا البائية:

تُعدّ ظروف نقص الخلايا البائية متشابهة، لذلك يُعدّ قياس التدفق الخلوي اختباراً حاسماً للتمييز بين XLA، و CVID، ومتلازمة فرط IgM، و TH1، وذلك من خلال إثبات عدم وجود الخلايا البائية الجوالّة التي تميّز XLA، ووجود الخلايا البائية في CVID، ونقص IgA، ومتلازمات فرط IgM.^{87,88}

4. الاختبارات الجينية:

يلزم إجراء الاختبارات الجينية في حال انخفاض Ig والخللايا البائية، وذلك لتحديد وجود طفرة في مورثة (BTK (Bruton Tyrosine Kinase لتأكيد التّشخيص، وخاصةً عند غياب القصة العائلية كما في XLA.

5. بالإضافة إلى التحاليل الدّموية الأخرى.

4-4 العلاج:

1. الوقاية من الإنتانات، وذلك بغسل اليدين بشكل متكرر، وشرب المياه المعالجة، وحماية الطرق التنفسية.

2. العلاج ببدايل الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIg (Intravenous Immunoglobulin):

يحل محل IgG فقط وليس IgM أو IgA. حيث يجب مراقبة مستويات الغلوبولين المناعي كل 6 أشهر، الجرعة الأولية القياسية من IVIG لعلاج المرضى الذين يعانون من نقص الغلوبولين المناعي هي 400 مغ/كغ (بمتوسط 400 إلى 600 مغ/كغ) كل ثلاثة إلى أربعة أسابيع. قد تتراوح الآثار الجانبية عند إعطاء IVIG من التفاعلات الالتهابية إلى الحساسية المفرطة في حالات نادرة، ويمكن أيضاً مشاهدة الصُداع، وفقر الدم الانحلالي، وقلة العدلات.⁸⁹

3. العلاج بالمضادات الحيوية للإنتان الحاد أو بشكل وقائي، ومراقبة الآفات الرئوية المزمنة بسبب الإنتان الرئوي المتكرر.⁹⁰

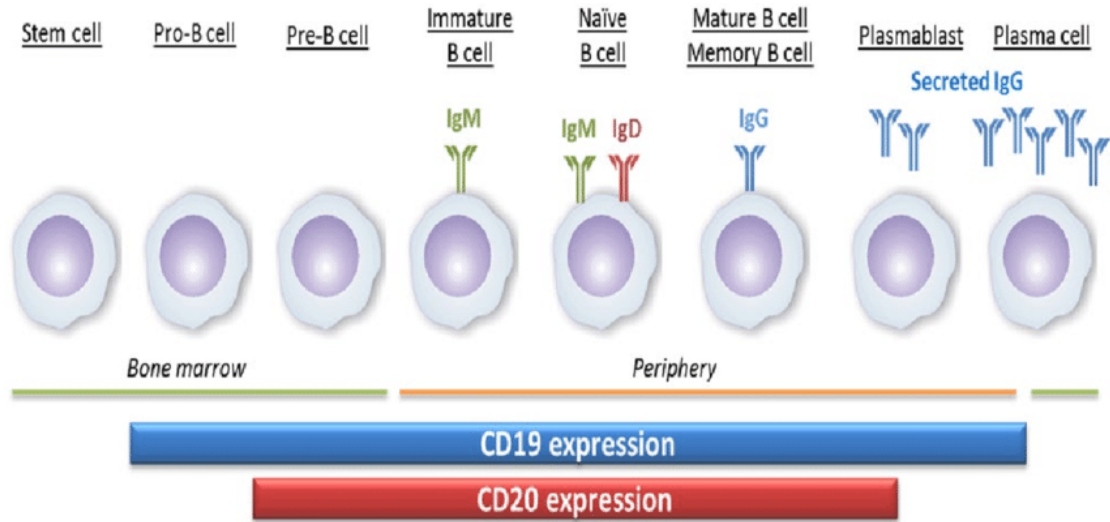
4. يمكن استخدام القشرانيات السكرية الجهازية (عند حدوث نقص في عناصر الدم)، بالمشاركة مع جرعة عالية من IVIG والريبوتوكسيماب، عاملاً مشاركاً للاستيروئيدات لما له من فوائد.⁹¹

5. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من نقص المناعة الشديد، فإن زرع الخلايا المكونة للدم (HCT Hematopoietic Stem Cell) يوفر إمكانية إعادة تكوين الخلايا البائية B / الخلايا التائية T، واستعادة وظيفة الأضداد، رغم أن هذا يحدث بشكل فعال فقط في مجموعة فرعية من المرضى الذين تم زرعهم.⁹² أما الحالات التي لا توجد فيها استجابة للعلاج أعلاه، يمكن التفكير في استئصال الطحال.⁹⁹

6. توصيات التلقيح (Vaccination Recommendations): لقاح الأنفلونزا الموسمية للمرضى المعرضين لمخاطر عالية. تختلف التوصيات حسب شدة نقص الغلوبولينات المناعية. في حالات النقص الحاد، لا يوصى باللقاحات الحية المضعفة Live Attenuated Vaccines، ولكن يمكن إعطاء اللقاحات الروتينية المعطلة Inactivated Vaccines، مثل: الأنفلونزا، وفيروس الورم الحليمي البشري، والجمرة الخبيثة، وداء الكلب. جدول التلقيح للقاحات المعطلة أو لقاحات الأجزاء الفرعية Subunit Vaccine هو نفسه للأشخاص الذين يعانون من نقص خفيف في الغلوبولينات المناعية، حيث إنه من المهم الموازنة بين الفائدة والضرر المحتمل في إعطاء اللقاحات الحية المضعفة لهذه الفئة من السكان.^{100,106}

4-5 علاقة الريبوتوكسيماب بإحداث نقص الغلوبولينات المناعية:

من المعروف أن الريبوتوكسيماب يستهدف الخلايا البائية غير الناضجة بمرحلة (Pre-B) في نقي العظم حتى نضوج الخلايا البائية في الدم المحيطي، مع الحفاظ على الخلايا الجذعية والخلايا البلازمية.⁶⁷ ويتقاطع تشكّل الخلايا البلازمية الأرومية من الخلايا البائية، والذي يتداخل مع البقيا طويلة الأمد للخلايا البائية الذاكرة.



الشكل (5): أماكن تأثير الريبوتوكسيماب على الخلية البائية.

كما أن الأنماط الفرعية لـ Ig في أمراض المناعة الذاتية والمفومات تتأثر بنمط الخلايا البائية المتأثرة بالريبوتوكسيماب. حيث يتم إنتاج الغلوبولين المناعي IgG و IgA بشكل أساسي بواسطة الخلايا البلازمية طويلة الأمد (CD20-)، التي تتوضع في نقي العظم، ولا تُستهدف بشكل مباشر من قبل الريبوتوكسيماب. وبالمقابل، يتم إنتاج IgM في الدم من الخلايا B حول الجريبية قصيرة الأمد

(short-lived peri-follicular B cell)، والخلايا B المنطقة الهامشية غير المتبدلة (un-switched Marginal zone B cell)، التي يتم استفادها بشكل تفضيلي بواسطة الريبوتوكسيماب.^{113,105,104}

يتسبب الريبوتوكسيماب في إحداث نقص الغلوبولينات المناعية بآلية غير مفهومة تماماً، حيث إنه في المراحل الأولى من العلاج، يمكن أن يكون بسبب عوامل متعددة، كالمرض بحد ذاته أو الإبتان أو أيّ علاج سابق. من المرجح أن يكون ظهور نقص الغلوبولين المناعي في الدم المتأخر مرتبطاً بنضوب الخلايا البائية. وقد يحدث نتيجة لنضوب خلايا البائية الذاكرة (CD27+)، وسلائف الخلايا البلازمية

قصيرة الأمد، أو قد يكون ناتجاً عن تعديل التوازن بين الخلايا التائية، و/أو الخلايا المقدمة للمستضد، وتفاعل الخلايا البائية.

ومن الآليات الأخرى المحتملة، يمكن أن يكون حجب قدرة الخلايا البائية البدئية على التمايز تسبب في استنزاف مستمر لحيز الخلايا البلازمية في نقي العظم،¹¹⁶ وقد يكون للعوامل الوراثية أثر مهم أيضاً.

ومن النظريات الأخرى، إن الريبوتوكسيماب ومثبطات المناعة تؤثر على خلايا الذاكرة البائية قصيرة الأمد، وليس خلايا الذاكرة البائية طويلة الأمد الموجودة في نقي العظم، وذلك بعد أن تحولت إلى خلايا بلازمية طويلة الأمد. قد تكون هذه إحدى الآليات لانخفاض التدريجي في إجمالي مستوى الغلوبولين المناعي في الدم IgG، وقد تُفسر أيضاً سبب انخفاض مستويات IgM في وقت مبكر قبل الانتقال في خلايا B الذاكرة من تلك الفئة.¹¹²

يتسبب الريبوتوكسيماب في نضوب سريع للخلايا B الطبيعية المعبرة عن CD20 في الدم المحيطي، وتبقى هذه المستويات منخفضة أو غير قابلة للكشف لمدة 2-6 أشهر قبل العودة إلى المستويات السابقة للمعالجة، بشكل عام في غضون 12 شهراً تبقى مستويات الغلوبولين المناعي في الدم مستقرة إلى حد كبير، على الرغم من وصف انخفاض IgM.¹⁰¹

إن العلاج بالريبوتوكسيماب لا يخفض مستويات الغلوبولين المناعي عن المستويات الطبيعية في غالبية المرضى المصابين بأمراض المناعة الذاتية بدورة واحدة من الريبوتوكسيماب، ولكن مع تكرار الأشواط والنكس المتكرر يحدث النقص الواضح في الدم.¹⁰⁶ حيث لوحظ أن مستويات IgM تنخفض أكثر من مستويات IgG، بنسبة 10% بعد الدورة الأولى، 19% بعد الثانية، و24% بعد الثالثة وذلك في دراسة تمت على 1669 مريضاً، في المقابل، IgG و IgA فقد انخفضا بنسبة 2% و4% على التوالي عن المستويات الطبيعية.^{107,108}

في لمفوما لاهودجكن، يحدث نقص الغلوبولين المناعي في الدم في أكثر من 50% من المرضى، خاصة في أولئك الذين يتلقون الريبوتوكسيماب مترافقاً مع العلاج الكيميائي أو زرع الخلايا الجذعية،^{109,110} ويحدث بشكل أقل في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي بنسبة 3.5% ممن عولجوا بالريبوتوكسيماب، حيث مستويات IgG أقل من المعدل الطبيعي.¹¹¹

بعد ذلك يعود تجدد الخلايا البائية بمظهر غير ناضج (CD38 ++، CD10 +، CD24+)، ثم يحدث عودة الخلايا البائية البدئية naïve (CD27-) قبل الخلايا البائية الذاكرة memory (CD27+) التي

تبقى لمدة سنتين.¹⁰² وذلك كما في دراسة أجريت على المرضى الذين يعانون من أنواع مختلفة من التهابات الأوعية الدموية، حدث استرداد للخلايا البائية على مدى 8 إلى 44 شهراً.¹⁰³

إن النضوب طويل الأمد للخلايا البائية، وحدث نقص الغلوبولين المناعي IgG لاحقاً، ونقص العدلات المتأخر، والاستجابة الضعيفة للقاحات، كل ذلك يُضعف المناعة الخلطية، التي قد تكون غائبة أحياناً، ومن ثم تكون الاستجابة للمستضد في أثناء العلاج صفرًا.

لم يتم فهم الآلية التي يتسبب بها الريتوكسيماب في زيادة حدوث الإنتانات بشكل كامل، عادة ما يكون الإنتان أكثر تواتراً خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد العلاج، ولكنه يمكن أن يحدث في أي وقت.¹¹⁴

نظرًا لأن IgG هو الغلوبولين المناعي الأهم في الدم للمناعة الوقائية، فمن الواضح أن المرضى الذين يعانون من انخفاض مستويات IgG بعد العلاج بالريتوكسيماب معرضون بشكل أكبر لخطر الإصابة بالإنتانات الشديدة.¹¹⁵

يؤثر انخفاض مستويات الخلايا البائية على قدرتها على العمل كخلايا تُقدم المستضد، مما يؤدي إلى خلل وظيفي في الخلايا التائية (CD4+)، واستجابة غير طبيعية خاصة بالخلايا التائية، وبالتالي فإن الريتوكسيماب له تأثير مباشر على الخلايا التائية.¹¹⁷

تزايد خطر الإصابة بالإنتانات بحدود 3 أضعاف لدى مرضى NHL الذين طُوروا نقص الغلوبولينات المناعية (IgM، IgG) والتي استمرت لديهم لأكثر من 6 أشهر. علماً أن أشيع الإنتانات المصاحبة لنقص الغلوبولينات المناعية هي الإنتانات الفيروسية كـ (بارفوفيروس B19)، وعودة تفعيل (CMV، HZV، HSV، والجراثيم خاصة التهاب الجيوب الرئوية Sinopulmonary infections، والفطرية كالمكيس الرئوي الجيروفيشي Pneumocystis jirovecii).¹¹⁸

علماً أن تصنيف الخطورة للمرضى يلعب دوراً كبيراً في الأهبة العالية للإنتانات، خاصة عند تلقي جرعات قليلة من الريتوكسيماب.¹⁵

ويجدر بالذكر إلى أن آلية تأثير الريتوكسيماب على الخلايا البائية ما تزال غير واضحة حتى الآن، وبحاجة إلى دراسات أكثر لتوضيح تأثيرها، وعلاقتها بزيادة الإنتانات لاحقاً، وحدث نقص الغلوبولينات المناعية على المدى الطويل بالجرعات المتكررة.

الباب الثالث: القسم العملي

يتألف الباب الثالث من أربعة فصول:

1- الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

2- الفصل الثاني: نتائج البحث

3- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات السابقة

4- الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه

1-1 هدف البحث:

هدفت الدراسة إلى تحديد مستوى الغلوبولين المناعي المصلي IgG، والخطورة الإنتانية المرتبطة بنقص الغلوبولين المناعي، بالإضافة إلى تأثيره على معدل البقاء الكلية والبقاء الحرة من المرض عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة التالي لتلقيهم الريتوكسيماب ضمن بروتوكولات العلاج المقترحة.

2-1 خلفية البحث وأهميته:

تعدّ لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL (Diffuse large B cell lymphoma النمط النسيجي الأشيع من لمفوما لا هودجكين (NHL (Non Hodgkin Lymphoma، حيث تُشكل ما يقارب 25% من NHL^{3,2,1}.

تتألف لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة DLBCL من مجموعة متغايرة من الأنماط التي تختلف فيما بينها مورفولوجياً وحينياً وبالسير السريري. حيث تم تمييز مجموعة من الكيانات المرضية السريرية في تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2017 (WHO (World Health Organization، ولاحقاً في تصنيف WHO-HEAM5 2022 الذي يضع فروقاً بين الأنماط المختلفة كافية لتشخيصها^{6,5,4}.

تُعتبر DLBCL شافية في نصف الحالات تقريباً، وبشكل خاص عند المرضى الذين يحققون هودة تامة على الخط العلاجي الأول. تتضمن العوامل خارج الورمية المؤثرة على العلاج العمر والحالة الاقتصادية، الأمراض المرافقة، والأعراض العامة⁷.

لوحظ تحسن نتائج علاج لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة بشكل واضح بعد ظهور العلاج المناعي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد CD20 (ريتوكسيماب)، وإضافته لأنظمة العلاج الكيميائي التقليدية⁸.

تُعتبر الخلايا البلازمية الناضجة مصدراً أساسياً لما يقارب 95% من الغلوبولين المناعي IgG الجوال.⁹ تعتمد آلية عمل الريبوتوكسيماب في إنضاب الخلايا البائية بالمجمل على السُميّة الخلوية المتوسطة بالأضداد، وذلك لمدة تصل إلى 24 شهراً حيث لوحظ أنّ الإنضاب طويل الأمد لسلائف الخلايا البلازمية يمكن أن يؤخر عملية إعادة تجديد البلازميات الناضجة¹⁰ الذي يقود لنقص الغلوبولينات المناعية وزيادة خطر الإنتانات.¹¹

لوحظ بقاء مستوى الخلايا البائية الانتقالية والخلايا البائية الذاكرة عند مستويات منخفضة جداً، وذلك بعد عام من المتابعة بعد العلاج بالريبوتوكسيماب في دراسة مماثلة لمجموعة من المرضى في مشفى جامعة فوجيتا الصحي في اليابان.¹²

3-1 مناهج البحث وأدواته:

1-3-1 مكان الدراسة وزمنها:

المكان: شعبة أمراض الدم في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق.
الزمن: ما بين كانون الثاني 2021 – كانون الأول 2021.

2-3-1 تصميم البحث:

دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study)

3-3-1 معايير الاشتمال والاستبعاد:

معايير الاشتمال:

- مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة المشخصين حديثاً والناكسين الذين بلغوا من العمر 18 سنة فما فوق، وخضعوا لعلاج مناعي كيميائي وفق بروتوكول (R-CHOP) وتلقوا من 6 إلى 8 أشواط، أو بروتوكولات النكس الأخرى كالا (R-ICE) وتلقوا من 2 إلى 4 أشواط علاج كيميائي ممن تمت معايرة الغلوبولين المناعي IgG عند التشخيص.

معايير الاستبعاد:

- المرضى المصابون بأمراض المناعة الذاتية.

- كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 65 مريضاً مقبولين في المستشفى لتلقي العلاج الكيميائي المناعي وفقاً لحاسبة إلكترونية معدة مسبقاً على الموقع www.raosoft.com/samplesize.html¹¹ بمجال موثوقية 95% CI وأهمية إحصائية $P \text{ value} < 0.05$.
- أُجريت الدراسة على المرضى المقبولين بشكل مباشر في شعبة أمراض الدم في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين خلال مدة الدراسة المذكورة، كان جميع المرضى في هذه البحث على دراية تامة بالدراسة، وقد أُخذت موافقتهم الخطية المستتيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية.
- شُخصت لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة بناءً على إجراء خزعة نسيجية استئصالية غالباً عقدة لمفية، مع إجراء التنميط المناعي لتأكيد التشخيص.
- خضع المرضى عند القبول لتقييم سريري وفق استمارة البحث (مدرجة ضمن ملاحق البحث) تضمن توثيق الآتي:
 - العمر.
 - الجنس.
 - عيار خميرة اللاكتات ديهيدروجيناز LDH باستخدام جهاز Mindary الأمريكي.
 - الحالة الأدائية للمريض، وفقاً للجدول رقم (4).
 - مرحلة المرض.
 - وجود إصابة خارج العقد.
 - حساب المُشعر الإنذاري الدولي NCCN-IPi.
 - تصوير طبقي محوري متعدد الشرائح للصدر والبطن والحوض مع الحقن عند بداية التشخيص، وذلك باستخدام جهاز TOSHIBA الياباني.
 - إجراء عيار المستوى المصلي لـ IgG قبل بدء العلاج، وخلال مراحل التقييم (بعد 3 أشواط وبعد 6 أشواط) من العلاج وبعد 3 و 6 و 12 شهراً من انتهاء العلاج، وذلك باستخدام جهاز DAYAZE Response 920 الألماني، وكميات لقياس الغلوبولين المصلي Immunoglobulin Response الألماني.
 - تقييم عيار الغلوبولين المصلي IgM و IgA قبل بدء العلاج، وخلال مراحل المعالجة (بعد 3 أشواط، وبعد 6 أشواط).
 - الأمراض المرافقة والعلاجات الدوائية.

- قصة إنتانات مرافقة خلال فترة تلقي العلاج أو خلال فترة 6 أشهر من انتهاء العلاج.
- وضع المريض المشخص حديثاً على بروتوكول علاجي (R-CHOP)، ووضع المريض الناكس على بروتوكولات النكس الأخرى كـ (R-ICE).
- تقييم المريض بإجراء تصوير طبقي محوري متعدد الشرائح للصدر والبطن والحوض مع الحقن بعد 3 أشواط من البدء بالعلاج، بعد الانتهاء من العلاج، بعد 3 أشهر و بعد 6 أشهر من نهاية العلاج.

1-3-4 المتغيرات المدروسة:

المتغيرات الكيفية: الجنس، تصنيف الخطورة، الحالة الأدائية، الأمراض المرافقة، عيار (IgA، IgG، IgM) خلال مراحل العلاج والمتابعة.

المتغيرات الكمية: العمر.

النتائج الإنذارية: الإنتانات، الوفيات.

1-3-5 الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

1-3-6 المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي المحددات الأخلاقية خلال عملية البحث، وفي بحثنا هذا، سيتم الالتزام بالمحددات الأخلاقية من المصادقية، الثقة، والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

1-3-7 تحليل البيانات:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20 (USA، New York، Armonk، IBM Corporation) وكذلك برنامج Excel 2010. تمّ عدّ القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical): لمتغيرات البحث الممثلة (بالسمات الشخصية للمرضى) والتوزيعات التكرارية النسبية.

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical): بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية الآتية:

1. اختبار الاقتران/العلاقة Chi-Square: اختبار إحصائي يتم تطبيقه لدراسة العلاقة بين متغيرين لمعرفة ما إذا كان هنالك علاقة بين المتغيرين أم لا.

2. اختبار Independent T-Test لمقارنة الفروق: يُعد هذا الاختبار مناسباً عند مقارنة متوسطات مُستمدّة من عينات مستقلة.

3. اختبار التباين الأحادي One way ANOVA: اختبار معلمي يستخدم للمقارنة بين المتوسطات أو التوصل إلى قرار يتعلق بوجود أو عدم وجود فروق بين متوسطات الأداء عند المجموعات التي تعرضت لمعالجات مختلفة، يهدف إلى دراسة أثر متغير مستقل واحد أو عامل واحد على متغير تابع.

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

في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائية P-Value أكبر من 0.05 فلا فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أما في حال قيمة الدلالة الإحصائية أصغر من 0.05 فنمّة فروق جوهرية إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

1-3-8 الموافقة المُستنيرة والاستبيان:

أدرجتا في الملاحق في نهاية البحث.

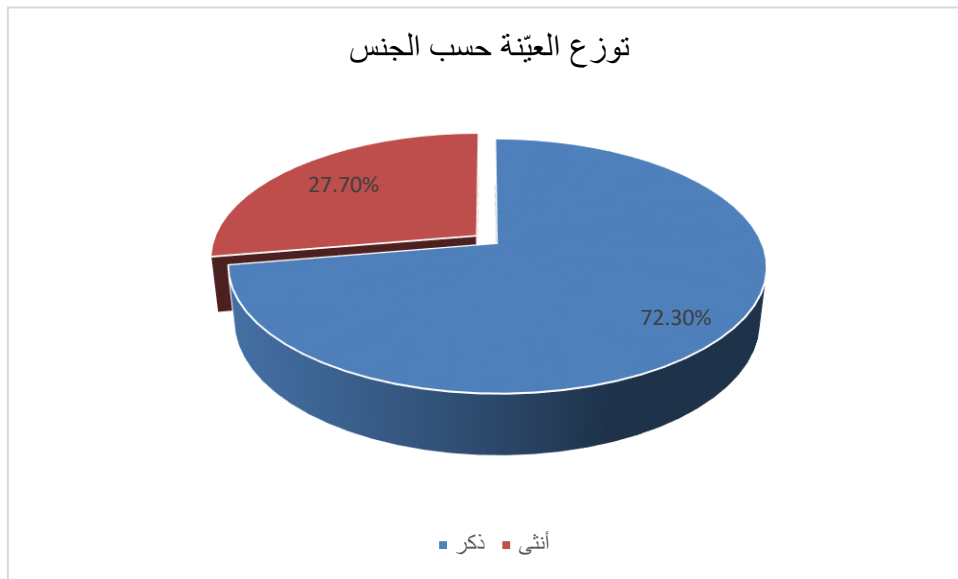
الفصل الثاني: نتائج البحث (Results)

1-2 الخصائص القاعدية لمرضى البحث

1-1-2 الجنس والعمر:

توزعت العينة حسب الجنس إلى 47 مريضاً من الذكور بنسبة 72.3%، و18 مريضة من الإناث بنسبة 27.7%، مخطط (6).

وأما التوزيع من حيث الأعمار: إن متوسط عمر الذكور 56 سنة، والإناث 43 سنة، ومتوسط عمر العينة المدوسة 52 سنة.



مخطط (6): التوزيع النسبي حسب الجنس

2-1-2 مرحلة المرض والجنس:

يبيّن الجدول (6) أنّ معظم المرضى كانوا ضمن المرحلة IV من المفوما عند التشخيص 38 مريضاً بنسبة 58.5%، وأغلبهم من الذكور 27 مريضاً بنسبة 57.4%.

جدول (6): التوزيع النسبي حسب مرحلة المفوما

الجنس							
Total		انثى		ذكر			
%	العدد	%	العدد	%	العدد		
%0	0	%0	0	%0	0	I	مرحلة المرض
%4.6	3	%0	0	%6.4	3	II	
%30.8	20	%33.3	6	%29.8	14	III	
%58.5	38	%61.1	11	%57.4	27	IV	
%6.1	4	%5.6	1	%6.4	3	IIE	
%100	65	%100	18	%100	47	Total	

3-1-2 تصنيف الخطورة (NCCN-IPI Score) والجنس:

يبين الجدول (7) تصنيف الخطورة لدى المرضى حسب الجنس، ومجمل العينة:

إنَّ معظم المرضى كانوا ضمن تصنيف الخطورة المتوسطة لعالية 27 مريضاً بنسبة 41.5%، ولُوحظ أنَّ الذكور ضمن مجموعات الخطورة الأعلى مقارنة بالإناث.

جدول (7): التوزيع النسبي حسب تصنيف الخطورة وفق (NCCN-IPI Score)

الجنس						تصنيف الخطورة	
Total		انثى		ذكر			
%	العدد	%	العدد	%	العدد		
%3.1	2	%5.6	1	%2.1	1		خطورة منخفضة
%36.9	24	%61.1	11	%27.7	13		خطورة منخفضة متوسطة
%41.5	27	%27.8	5	%46.8	22	خطورة متوسطة عالية	
%18.5	12	%5.6	1	%23.4	11	خطورة عالية	
%100	65	%100	18	%100	47	Total	

2-1-4 الجنس والحالة الأدائية ECOG:

توزّع أغلب المرضى ضمن الحالة الأدائية (0) 22 مريضاً (33.8%)، أغلبهم من الذكور 18 مريضاً (38.3%)، في حين توزّعت أغلب الإناث 7 مريضات (38.9%) ضمن الحالة الأدائية (3)، و6 مريضات (33.3%) ضمن الحالة الأدائية (1)، كما في الجدول (8).

جدول (8): التوزّع النسبي حسب الحالة الأدائية ECOG

الجنس							
Total		إناث		ذكور			
%	العدد	%	العدد	%	العدد		
%33.8	22	%22.2	4	%38.3	18	0	ECOG
%23.1	15	%33.3	6	%19.2	9	1	
%24.6	16	%5.6	1	%31.9	15	2	
%16.9	12	%38.9	7	%10.6	5	3	
%100	65	%100	18	%100	47	Total	

5-1-2 الجنس والأمراض المرافقة:

يبين الجدول (9) أن 13.8% من المرضى لديهم أمراض مرافقة، وجميعهم توزعوا في عينة الذكور، حيث توزعت الأمراض المرافقة بين الداء السكري (5 مرضى) 7.6%، والأمراض القلبية (مريضان) 3.1%، والتهاب الكبد الفيروسي البائي (مريضان) 3.1%.

جدول (9): التوزيع النسبي حسب الأمراض المرافقة

الجنس						
Total		أنثى		ذكر		
%	Count	%	Count	%	Count	الأمراض المرافقة
%13.8	9	%0	0	%19.1	9	نعم
%86.2	56	%100	18	%80.9	38	لا
%100	65	%100	18	%100	47	Total

2-2 الخصائص المتعلقة بمستوى الغلوبولينات المناعية الطبيعية والمنخفضة لمرضى البحث:

1-2-2 مستويات الغلوبولين المصلي IgG :

يبين الجدول (10) أنَّ أغلب المرضى 64 مريضاً (98.4%) كان مستوى الغلوبولين المناعي IgG لديهم قبل بدء العلاج ضمن المجال الطبيعي، ومريضاً واحداً كان مستوى IgG منخفضاً قليلاً بنسبة 1.6%.

جدول (10): مستويات IgG قبل العلاج

مستويات IgG	Count	%
طبيعي	64	98.4%
منخفض قليلاً	1	1.6%
منخفض بشكل متوسط	0	0%
منخفض بشدة	0	0%
Total	65	100%

مستويات IgG خلال المعالجة:

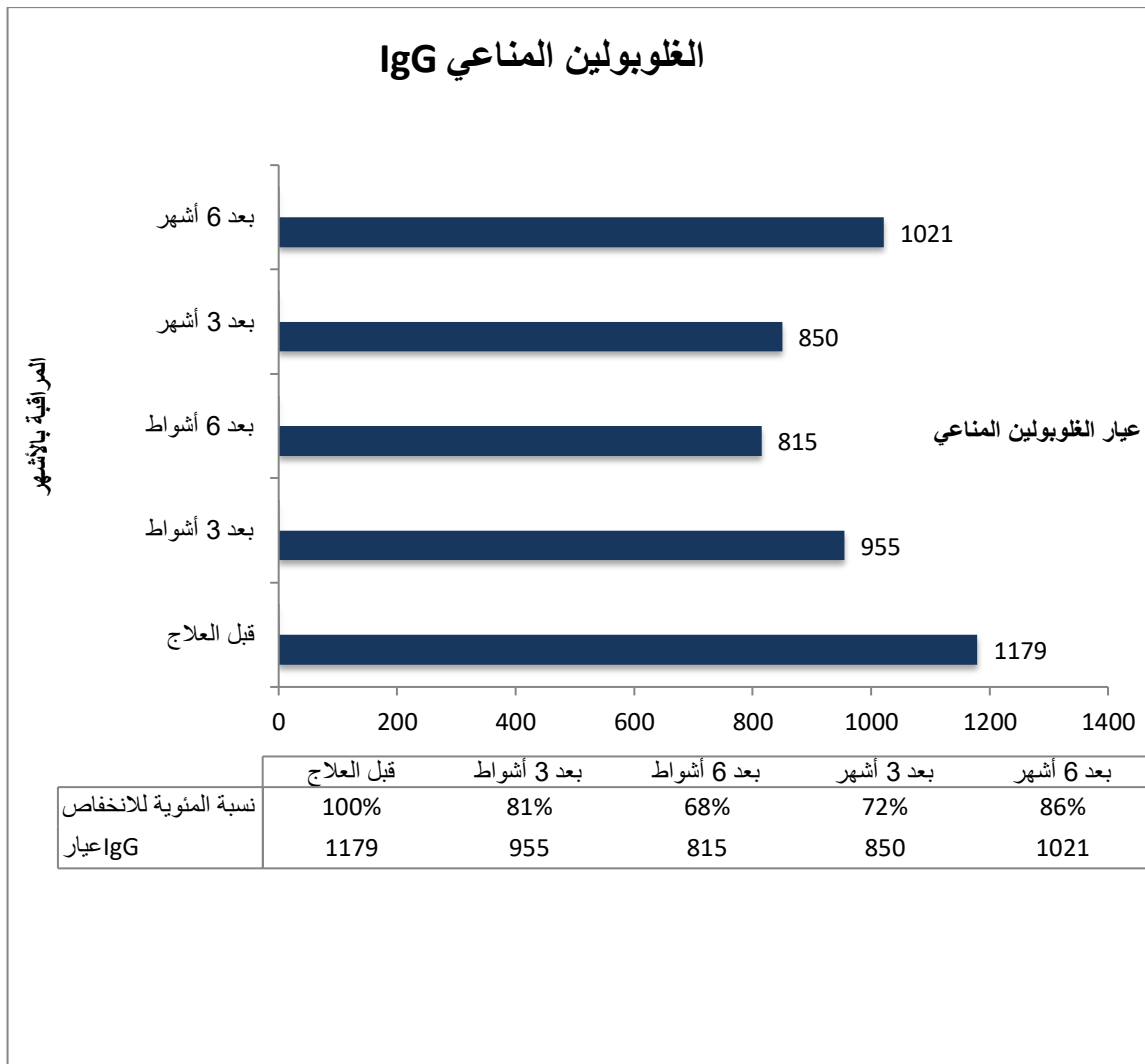
يبين الجدول (11) أن أغلب المرضى 50 مريضاً حافظوا على مستوى الغلوبولين المناعي IgG خلال المعالجة ضمن المجال الطبيعي بنسبة 77%، في حين أن 15 مريضاً انخفض لديهم مستوى IgG توزعوا على الأغلب ضمن المجال المنخفض قليلاً 11 مريضاً بنسبة 16.9%.

جدول (11): مستوى الغلوبولين IgG خلال المعالجة

مستويات IgG	Count	%
طبيعي	50	77%
منخفض قليلاً	11	16.9%
منخفض بشكل متوسط	3	4.6%
منخفض بشدة	1	1.5%
Total	65	100%

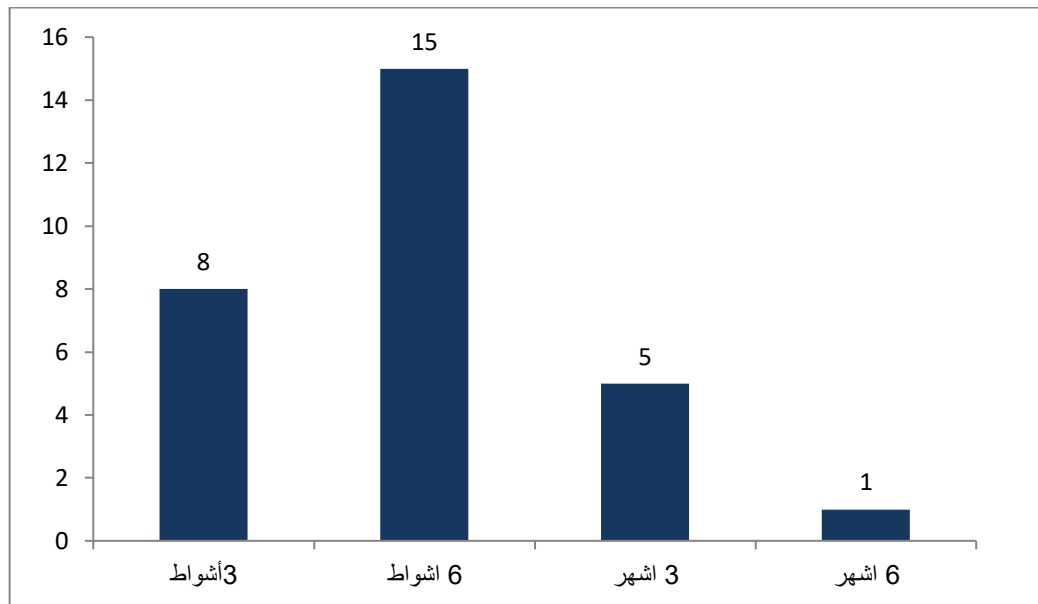
2-2-2 عيار الغلوبولين المناعي IgG خلال مراحل الدراسة:

يبين المخطط (7) أنَّ متوسط عيار الغلوبولين المناعي IgG قبل بدء العلاج هو 1179 ملغ/دل، مع انخفاض تدريجي عن المستوى القاعدي لمتوسط عيار IgG بعد 3 أشواط من العلاج 955 ملغ/دل (81%)، وبعد 6 أشواط من المعالجة بمتوسط 815 ملغ/دل (68%)، ثمَّ تحدث العودة التدريجية إلى المستوى الطبيعي القاعدي للمريض بشكل بطيء خلال فترة الدراسة لسنة كاملة بمستوى عيار IgG 1021 ملغ/دل (86%) بعد 6 أشهر من انتهاء العلاج.



مخطط (7): عيار الغلوبولين المناعي IgG خلال مراحل الدراسة

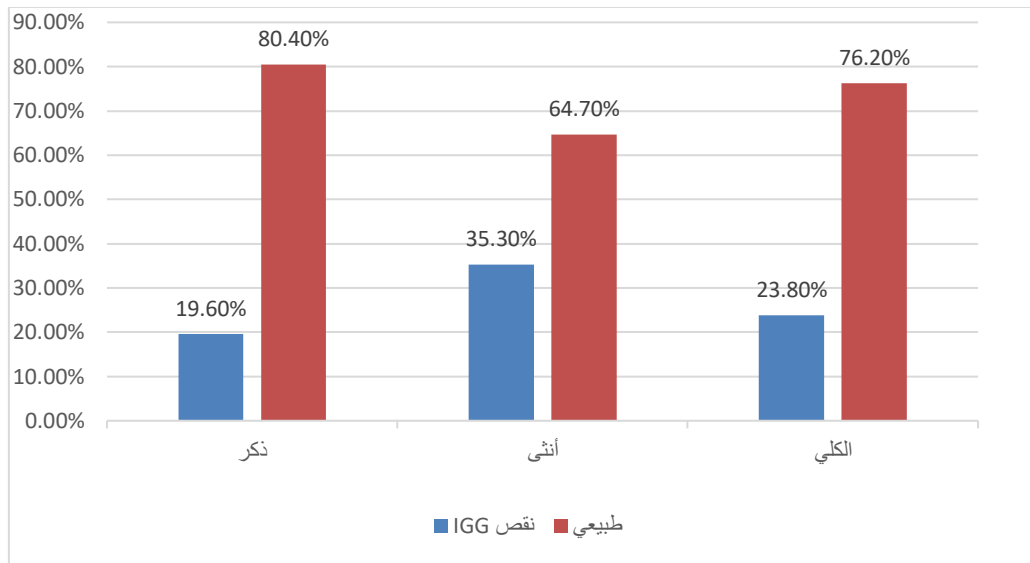
أما من حيث عدد المرضى الذين طوّروا نقص الغلوبولين المناعي IgG فقد طور 8 مرضى (12.3%) بمتوسط 477 مغ/دل بعد 3 أشواط من المعالجة، وبعد 6 أشواط تطوّر لدى 15 مريضاً (23.1%) نقص الغلوبولين المناعي IgG بمتوسط 450 مغ/دل، وبقي 5 مرضى (7.7%) بمتوسط 501 مغ/دل بعد 3 أشهر من انتهاء المعالجة، ومريضاً واحداً (1.5%) بعد 6 أشهر من انتهاء المعالجة بمتوسط 521 مغ/دل ، كما في المخطط (8).



مخطط (8): عدد مرضى نقص الغلوبولين المناعي IgG خلال مراحل الدراسة

3-2-2 مستويات الغلوبولين المصلي IgG والجنس:

يوضح المخطط (9) أن أغلب المرضى 50 مريضاً كان عيار IgG طبيعي أغلبهم من الذكور 37 مريضاً (76.2%)، في حين أن 15 مريضاً (23.8%) طُوروا نقص IgG خلال المعالجة، وأغلبهم أيضاً من الذكور 9 مرضى (19.6%).



مخطط (9): عيار IgG والجنس

2-2-4 العلاقة بين تصنيف الخطورة NCCN-IPI و عيار IgG خلال مراحل الدراسة:

يبين الجدول (12) أن أغلب المرضى 27 مريضاً هم ضمن الخطورة متوسطة لعالية، أغلبهم ضمن المجال الطبيعي للغلوبولين المناعي IgG 20 مريضاً (74.1%)، و 7 مرضى (25.9%) هم ضمن المجال المنخفض لعيار IgG.

وعند دراسة العلاقة بين المرضى الذين طوّروا نقص IgG والمرضى الذين بقي لديهم ضمن الطبيعي، لم يتبين وجود دلالة إحصائية مهمة، حيث إن $P\text{-value} = 0.676$.

جدول (12): توزع المرضى حسب تصنيف الخطورة NCCN IPI و عيار IgG خلال مراحل الدراسة

Total	عيار IgG				
	طبيعي	ناقص			
2	1	1	العدد	خطورة منخفضة	تصنيف الخطورة NCCN– IPI
%100	%50	%50	%		
24	20	4	العدد	خطورة	
%100	%83.3	%16.7	%	متوسطة منخفضة	
27	20	7	العدد	خطورة	
%100	%74.1	%25.9	%	متوسطة لعالية	
12	9	3	العدد	خطورة	
%100	%75	%25	%	عالية	
65	50	15	العدد	Total	
%100	%76.9	%23.1	%		
Chi–Square Test					
p–value	df	Value		Chi–Square person	
0.676	1	0.787			

أما من حيث متوسط عيار IgG حسب تصنيف الخطورة NCCN-IPI يبين الجدول (13) أن عيار IgG بقي ضمن المجال الطبيعي في جميع مراحل الدراسة، مع ملاحظة انخفاض للحد الأدنى للطبيعي بعد 6 أشواط في تصنيف الخطورة المنخفضة (694 ملغ/دل)، وليس لذلك أي دلالة إحصائية مهمة، حيث إن $P\text{-value} > 0.05$.

جدول (13): متوسط عيار IgG حسب تصنيف الخطورة NCCN-IPI خلال مراحل الدراسة

عيار IgG بعد 6 أشهر من الانتهاء	عيار IgG بعد 3 أشهر من الانتهاء	عيار IgG بعد 6 أشواط من العلاج	عيار IgG بعد 3 أشواط من العلاج	عيار ال IgG قبل البدء بالعلاج		
Mean	Mean	Mean	Mean	Mean		
1080	809	694	842	1064	خطورة منخفضة	تصنيف الخطورة
1070	1383	823	986	1172	خطورة منخفضة متوسطة	
983	875	833	949	1215	خطورة متوسطة عالية	
980	871	821	925	1130	خطورة عالية	
1021	1077	822	955	1179	Total	
0.812	0.672	0.974	0.969	0.950	P-VALUE	

2-2-5 العلاقة بين الحالة الأدائية ECOG و متوسط عيار IgG:

إنَّ متوسط عيار IgG كان ضمن المجال الطبيعي تبعاً للحالة الأدائية ECOG في جميع مراحل الدِّراسة، ولم يكن لذلك أيَّ أهميَّة إحصائيَّة كما في الجدول (14)، حيث إنَّ $P\text{-value} > 0.05$ في جميع المراحل.

أغلب المرضى الذين لديهم نقص IgG توزعوا ضمن الحالة الأدائية (0) والحالة الأدائية (3)، 5 مرضى لكل منها، كما في الجدول (15)، ولم يكن لذلك دلالة إحصائيَّة مهمَّة، حيث إنَّ $P\text{-value} > 0.05$.

جدول (14): متوسط عيار IgG حسب الحالة الأدائية ECOG خلال مراحل الدِّراسة

عيار الـ IgG قبل البدء بالعلاج	عيار الـ IgG بعد 3 أشواط من العلاج	عيار الـ IgG بعد 6 أشواط من العلاج	عيار الـ IgG بعد 3 أشهر من الانتهاء	عيار الـ IgG بعد 6 أشهر من الانتهاء		
Mean	Mean	Mean	Mean	Mean		
1134	948	827	1400	1027	0	ECOG
1283	1102	917	982	1137	1	
1261	930	824	752	904	2	
1025	807	659	874	971	3	
1179	955	822	1077	1021	Total	
184.5	176.8	152.7	109.5	119	Chi-Square Tests	
0.638	0.126	0.492	0.599	0.599	P-VALUE	

جدول (15): توزيع المرضى حسب IgG والحالة الأدائية ECOG

Total	مستوى IgG					
	%	طبيعي	%	ناقص		
22	77.3	17	22.7	5	0	ECOG
15	93.3	14	6.7	1	1	
16	75	12	25	4	2	
12	58.3	7	41.7	5	3	
65	76.9	50	23.1	15	Total	
Chi-square test						
P value		Df	Value			
0.797		1	.066		Chi square Pearson	

6-2-2 العلاقة بين مستوى الغلوبولين IgG ومرحلة اللفوما:

طَوَّر 15 مريضاً نقص الغلوبولين المناعي IgG خلال مراحل المعالجة بمتوسط 450 ملغ/دل، أغلبهم ضمن المرحلة IV من اللفوما عند التشخيص 8 مرضى (53.3%)، الجدول (16)، ولم يرتبط نقص IgG بمرحلة اللفوما حيث إن $P\text{-value} > 0.05$.

جدول(16): توزيع المرضى حسب مستوى الغلوبولين المناعي IgG ومرحلة اللفوما

total	مستوى IgG					
	%	طبيعي	%	ناقص		
3	%6	3	%0	0	II	Stage
20	%28	14	%40	6	III	
38	%60	30	%53.3	8	IV	
4	%6	3	%6.7	1	IIE	
65	%100	50	%100	15	Total	
Chi-square test						
P value		Df	Value			
0.363		1	.066		Chi square Pearson	

2-2-7 العلاقة بين الأمراض المرافقة و عيار IgG:

إنّ متوسط عيار IgG كان ضمن المجال الطبيعي عند المرضى الذين لديهم أمراض مرافقة في جميع مراحل الدراسة، ولم يكن لذلك أيّ دلالة إحصائية مهمة بدراسة العلاقة بين IgG والأمراض المرافقة في جميع مراحل الدراسة كما في الجدول (17)، حيث إنّ $P\text{-value} > 0.05$.

في حين لم يطرّأ أيّ مريض لديه أمراضاً مرافقة نقصاً بالغلوبولين المناعي IgG خلال المعالجة.

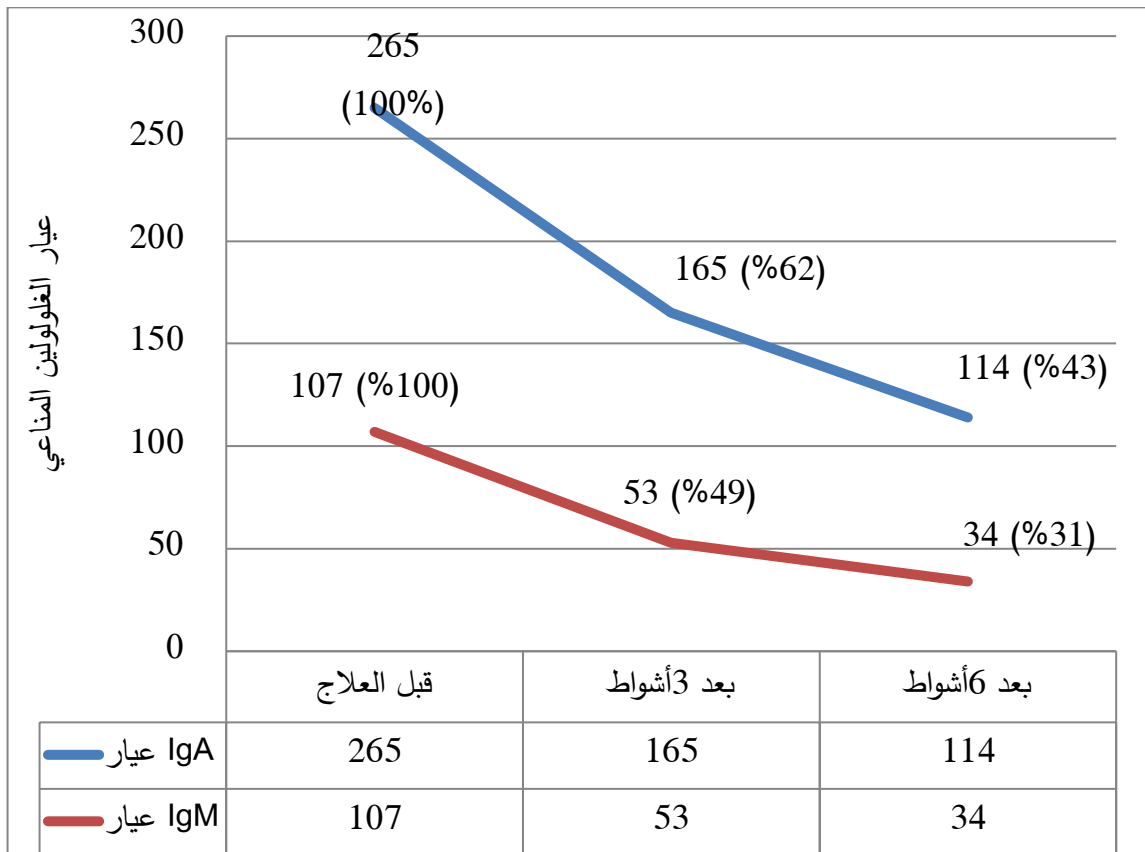
جدول (17): الأمراض المرافقة وعيار IgG

الأمراض المرافقة	N	Mean	Std. Deviation	T	p-value
عيار ال IgG قبل البدء بالعلاج	9	1372	403	1.259	0.213
	56	1148	509		
عيار ال IgG بعد 3 أشواط من العلاج	9	1024	350	0.472	0.638
	54	943	492		
عيار IgG بعد 6 أشواط من العلاج	6	933	230	0.666	0.508
	50	811	403		
عيار IgG بعد 3 أشهر من الانتهاء	5	881	62	0.336	0.738
	49	1100	1446		
عيار IgG بعد 6 أشهر من الانتهاء	5	904	197	0.968	0.339
	39	1037	297		

2-2-8 عيار الغلوبولينات المناعية IgM، IgA خلال مراحل الدراسة:

يُبين المخطط (10) أنَّ متوسط عيار IgA قبل بدء العلاج هو 265 ملغ/دل، وينخفض إلى نسبة 62% بعد 3 أشواط معالجة بمتوسط 165 ملغ/دل، وإلى 43% بعد 6 أشواط معالجة بمتوسط 114 ملغ/دل.

أما بالنسبة لمتوسط عيار IgM قبل بدء العلاج فهو 107 ملغ/دل، وينخفض إلى نسبة 49% بعد 3 أشواط معالجة بمتوسط 53 ملغ/دل، وإلى نسبة 31% بعد 6 أشواط معالجة بمتوسط 34 ملغ/دل.

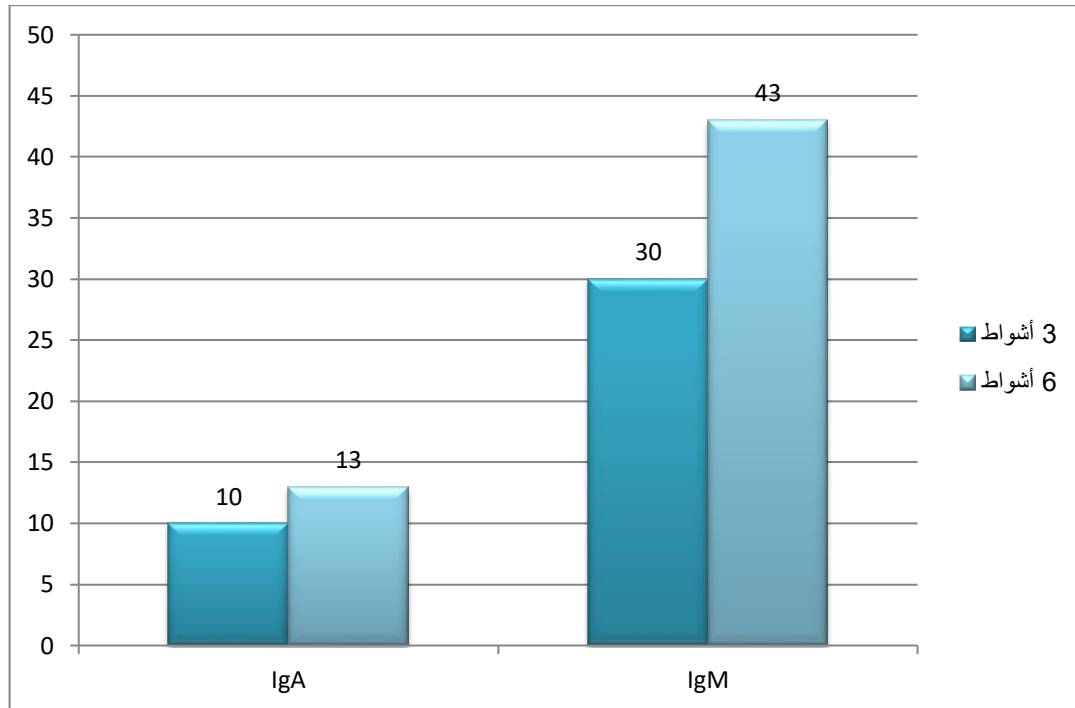


مخطط (10): مستوى الغلوبولينات المناعية IgA، IgM خلال مراحل الدراسة

أما من حيث عيار الغلوبولينات المناعية IgA، IgM خلال المعالجة، يبين المخطط (11):

طور 10 مريض نقص الغلوبولين المناعي IgA بمتوسط 30.4 ملغ/دل، وبعد 6 أشواط 13 مريضاً بمتوسط 20.9 ملغ/دل.

وكما طور 30 مريضاً نقص الغلوبولين المناعي IgM بعد 3 أشواط معالجة بمتوسط 14 ملغ/دل، و 43 مريضاً 6 انتهاء المعالجة بمتوسط 9.9 ملغ/دل.



مخطط (11): عدد المرضى نقص الغلوبولينات المناعية IgA و IgM

9-2-2 عيار IgA والجنس:

يبين الجدول (18) أن أغلب المرضى 52 مريضاً (80%) كان عيار IgA لديهم ضمن الطبيعي، في حين أن 13 مريضاً (20%) طوّروا نقص IgA، أغلبهم من الذكور 10 مرضى (21.3%).

جدول (18): توزع المرضى حسب مستوى IgA والجنس

Total	مستوى IgA				
	طبيعي	نقص			
47	37	10	العدد	ذكر	الجنس
%100	%78.7	%21.3	%		
18	15	3	العدد	أنثى	
%100	%83.3	%16.7	%		
65	52	13	العدد	Total	
%100	%80	%20	%		

2-2-10 العلاقة بين تصنيف الخطورة NCCN-IPI و عيار IgA:

يبين الجدول (19) أنَّ أغلب المرضى تَوَزَّعوا ضمن الخطورة متوسطة لعالية 27 مريضاً، كما أنَّ أغلب المرضى الذين تطوَّر لديهم نقص IgA تَوَزَّعوا ضمن الخطورة متوسطة لعالية 7 مرضى (25.9%).

وبمقارنة مستوى نقص IgA خلال المعالجة تبين أنَّه لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين المرضى الطبيعيين والذين طَوَّروا نقص، حيث إنَّ $P\text{-value} > 0.05$.

جدول (19): تصنيف الخطورة NCCN IPI ومستوى IgA

Total	مستوى IgA		تصنيف الخطورة NCCN-IPI	
	طبيعي	نقص		
2	2	0	العدد	خطورة منخفضة
%100	%100	%0	%	
24	21	3	العدد	خطورة متوسطة منخفضة
%100	%87.5	%12.5	%	
27	20	7	العدد	خطورة متوسطة عالية
%100	%74.1	%25.9	%	
12	9	3	العدد	خطورة عالية
%100	%75	%25	%	
65	52	13	العدد	Total
%100	%80	%20	%	
Chi-Square Tests				
P-VALUE		Df	Value	
0.518		6	5.204 ^a	Pearson Chi-Square

أما من حيث قيم الغلوبولين المناعي IgA حسب تصنيف الخطورة:

يبين الجدول (20) أن متوسط عيار IgA خلال مراحل الدراسة وبحسب تصنيف الخطورة بقي ضمن المجال الطبيعي، مع ملاحظة انخفاض الحد الأدنى للطبيعي في تصنيف الخطورة العالية بعد 6 أشواط معالجة 74 ملغ/دل، وليس لذلك أي دلالة إحصائية مهمة في الدراسة، حيث إن $P\text{-value} > 0.05$.

جدول (20): تصنيف الخطورة NCCN-IPI ومتوسط عيار IgA خلال مراحل الدراسة

عيار IgA قبل بدء العلاج	عيار IgA بعد 3 أشواط من العلاج	عيار IgA بعد 6 أشواط من العلاج		
Mean	Mean	Mean		
181	134	117	خطورة منخفضة	تصنيف الخطورة
418	256	163	خطورة منخفضة متوسطة	
198	123	91	خطورة متوسطة عالية	
116	84	74	خطورة عالية	
266	166	115	Total	
0.641	0.530	0.314	P-VALUE	

11-2-2 العلاقة بين الحالة الأدائية ECOG و عيار IgA:

يبين الجدول (21) أنَّ متوسط عيار IgA تبعاً للحالة الأدائية للمرضى كان ضمن المجال الطبيعي للغلوبولين المناعي في جميع مراحل الدراسة، وليس لذلك أيّ دلالة إحصائية مهمة حيث نجد إنَّ $P\text{-value} > 0.05$.

جدول (21): الحالة الأدائية ECOG ومتوسط عيار IgA خلال مراحل الدراسة

عيار IgA بعد 6 أشواط من العلاج	عيار IgA بعد 3 أشواط من العلاج	عيار IgA قبل بدء العلاج		
Mean	Mean	Mean		
99	146	189	0	ECOG
180	316	554	1	
83	95	185	2	
99	113	144	3	
115	166	266	Total	
0.311	0.374	0.394	P-VALUE	

2-2-12 العلاقة بين الأمراض المرافقة و عيار IgA:

يبين الجدول (22) إنَّ متوسط عيار IgA كان ضمن المجال الطبيعي عند المرضى الذين لديهم أمراض مرافقة في جميع مراحل الدراسة.

وبدراسة الفروق نجد أنَّ $P\text{-value} > 0.05$ ، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين الأمراض المرافقة وقيم IgA في جميع مراحل الدراسة.

في حين أنَّ جميع المرضى الذين لديهم أمراضاً مرافقة لم ينقص لديهم عيار IgA عدا مريضاً واحداً كان عيار IgA = 12 ملغ/دل، ولم يكن لذلك دلالة إحصائية مهمة، حيث إنَّ قيمة $\text{Chi-square} = 0.707$ و $P\text{-value} = 0.224 > 0.05$.

جدول (22): الأمراض المرافقة و عيار IgA

الأمراض المرافقة	N	Mean	Std. Deviation	T	p-value
عيار IgA قبل بدء العلاج	9	161	92	-0.455	0.651
	56	283	797		
عيار IgA بعد 3 أسابيع من العلاج	9	116	78	-0.432	0.668
	54	174	399		
عيار IgA بعد 6 أسابيع من العلاج	6	98	59	-0.297	0.768
	50	117	156		

2-2-13 العلاقة بين تصنيف الخطورة NCCN-IPI و Eيار IgM:

يبين الجدول (23) أنَّ أغلب المرضى كانوا ضمن تصنيف الخطورة متوسطة لعالية 27 مريضاً، وأغلب المرضى الذين طوّروا نقص IgM أيضاً تَوَزَّعوا ضمن تصنيف الخطورة متوسطة لعالية 17 مريضاً.

وبدراسة العلاقة بين تصنيف الخطورة ومستوى IgM لم نجد دلالة إحصائية مهمة، حيث إنَّ $P\text{-value} > 0.05$.

جدول (23): تصنيف الخطورة NCCN IPI ومستوى IgM خلال مراحل الدراسة

Total	مستوى IgM					
	طبيعي	ناقص				
2	0	2	العدد	خطورة منخفضة	تصنيف الخطورة NCCN IPI	
%100	%0	%100	%			
24	9	15	العدد	خطورة متوسطة منخفضة		
%100	%37.5	%62.5	%			
27	10	17	العدد	خطورة متوسطة عالية		
%100	%37	%63	%			
12	3	9	العدد	خطورة عالية		
%100	%25	%75	%			
65	22	43	العدد	Total		
%100	%33.8	%66.2	%			
Chi-Square Test						
P-VALUE	Df	Value				
0.196	6	8.623 ^a	Pearson Chi-Square			

أما من حيث عيار IgM حسب تصنيف الخطورة:

يبين الجدول (24) أن متوسط عيار IgM وتبعاً لتصنيف الخطورة NCCN-IPI كان ضمن المجال الطبيعي في أغلب مراحل الدراسة، في حين انخفض عيار IgM دون المستوى الطبيعي بعد 6 أشواط من العلاج إلى مستوى 34 ملغ/دل، أشده في تصنيف الخطورة المنخفضة 5 ملغ/دل، ومع ذلك لم نجد بـدراسة العلاقة أي فروق إحصائية مهمة خلال مراحل الدراسة، حيث إن $P\text{-value} > 0.05$.

جدول (24): تصنيف الخطورة NCCN-IPI ومتوسط عيار IgM

عيار IgM قبل بدء العلاج	عيار IgM بعد 3 أشواط من العلاج	عيار IgM بعد 6 أشواط من العلاج		
Mean	Mean	Mean		
68	20.0	5.55	خطورة منخفضة	تصنيف الخطورة
76	46.1	33.28	خطورة منخفضة متوسطة	
87	45.3	33.65	خطورة متوسطة عالية	
233	95.2	44.34	خطورة عالية	
107	53.6	34.61	Total	
0.240	0.395	0.896	P-VALUE	

2-2-14 العلاقة بين الحالة الأدائية ECOG و عيار IgM:

يبين الجدول (25) أنَّ متوسط عيار IgM كان ضمن المجال الطبيعي تبعاً للحالة الأدائية ECOG قبل بدء العلاج، وبعد 3 أشواط من المعالجة، في حين انخفض دون المستوى الطبيعي بعد 6 أشواط من العلاج (34 ملغ/دل)، أدنى مستوى لعيار IgM هو 0 (ECOG = 0)، ومع ذلك ليس هناك أي دلالة إحصائية مهمة بين متوسط IgM و ECOG في أي مرحلة من مراحل الدراسة، حيث إن $P\text{-value} > 0.05$.

جدول (25): الحالة الأدائية ECOG ومتوسط عيار IgM خلال مراحل الدراسة

عيار IgM بعد 6 أشواط من العلاج	عيار IgM بعد 3 أشواط من العلاج	عيار IgM قبل بدء العلاج		
Mean	Mean	Mean		
16.10	37.9	72	0	ECOG
48.88	47.4	85	1	
44.80	85.1	200	2	
33.70	46.6	73	3	
34.61	53.6	107	Total	
0.512	0.436	0.302	P-VALUE	

2-2-15 العلاقة بين الأمراض المرافقة وعتار IgM:

يبين الجدول (26) أنّ متوسط عتار IgM كان ضمن المجال الطبيعي عند المرضى الذين لديهم أمراض مرافقة قبل بدء العلاج، وبعد 3 أشواط من المعالجة، في حين انخفض دون المستوى الطبيعي بعد 6 أشواط معالجة 31 ملغ/دل، ورغم ذلك، لم نجد أيّ دلالة إحصائية مهمة بين وجود أمراض مرافقة وعتار IgM، حيث إنّ $P\text{-value} > 0.05$ في جميع مراحل الدراسة.

في حين طوّر 3 مرضى لديهم أمراضاً مرافقةً نقصاً بالغلوبولين المناعي IgM، الجدول (27)، وكان لذلك دلالة إحصائية مهمة، حيث إنّ $\text{Chi-square} = 6.319$ و $P\text{-value} = 0.012$.

جدول (26): الأمراض المرافقة وعتار IgM

الأمرأض المرافقة	N	Mean	Std. Deviation	T	P-value
عتار IgM قبل بدء العلاج	9	98.9	118.8	-	0.905
	56	108.6	236.9		
عتار IgM بعد 3 أشواط من العلاج	9	50.9	67.8	-	0.923
	54	54.1	93.6		
عتار IgM بعد 6 أشواط من العلاج	6	31.0	31.9	-	0.900
	50	35.0	69.3		

جدول (27): الأمراض المرافقة ومستوى IgM خلال مراحل الدراسة

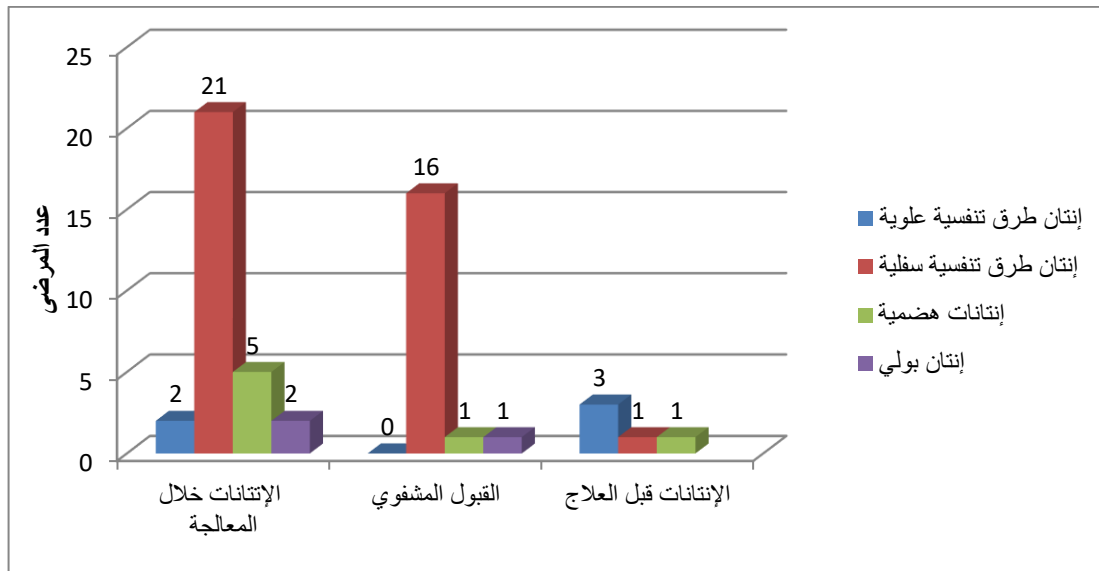
Total	عيار IgM خلال المعالجة				
	طبيعي	نقص			
9	6	3	العدد	نعم	الأمراض المرافقة
100.0%	66.7%	33.3%	%		
56	16	40	العدد	لا	
100.0%	28.6%	71.4%	%		
65	22	43	العدد	Total	
100.0%	33.8%	66.2%	%		
Chi-Square Tests					
P-VALUE			Df	Value	
0.012			1	6.319 ^a	Pearson Chi-Square

2-3 الانتانات المرافقة لنقص الغلوبولينات المناعية:

2-3-1 الانتانات المرافقة خلال تطبيق الشَّوط العلاجي الحاوي على الريبوتوكسيماب:

بيَّن المخطط (12) أنَّ 30 مريضاً بنسبة 46.2% أُصيبوا بإنتانات، تراوحت بين إنتان طرق تنفسية سفلية 32.3% (21 مريضاً)، وإنتانات هضمية 7.7% (5 مرضى)، وإنتانات بولية (مريضان) 3.1%، وإنتان طرق تنفسية علوية (مريضان) 3.1%، من بين المرضى الذين أُصيبوا بالإنتانات (18 مريضاً) تمَّ قبولهم بالمشفى، وكانت الإصابة الغالبة هي إنتانات الطرق التنفسية السفلية (16 مريضاً)، وارتبطت الإنتانات خلال المعالجة بالقبولات المشفوية المرتفعة، حيث إن $P\text{-value} = 0.022$ ، ولذلك دلالة إحصائية مهمة.

في حين أنَّ 5 مرضى (7.7%) من المرضى المتابعين لدينا تطوَّر لديهم إنتانات قبل البدء بأشواط المعالجة، أغلبها إنتانات طرق تنفسية علوية 3 مرضى (4.6%)، ولم تتطلب قبولاً مشفوياً، وكان لزيادة نسبة الإنتانات خلال فترة المعالجة عن سابقتها (قبل العلاج) (من 7.7% إلى 46.2%) دلالة إحصائية مهمة، حيث إن $T = -5.068$ و $P\text{-value} = 0.001$.



مخطط (12): الإنتانات والقبول المشفوي

2-3-2 العلاقة بين الإنتانات ومتوسط عيار الغلوبولينات المناعية المنخفضة:

يبين الجدول (28) أنه عند تقييم مستوى الغلوبولين المناعي IgG قبل بدء العلاج كان لدى مريض واحد نقص الغلوبولين المناعي، ولم يرتبط نقص الـ IgG بأي إنتانات، وكانت دلالة الاختبار $\text{Chi-Square} = 0.566$ و $P\text{-value} > 0.05$ ، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية مع مستوى الغلوبولين IgG المصلي قبل البدء بالعلاج والإنتانات.

وخلال مراحل المعالجة: طوّر 15 مريضاً نقصاً بالغلوبولين المناعي IgG منهم 6 مرضى أصيبوا بالإنتانات، وكانت دلالة الاختبار $\text{Chi-Square} = 2.303^a$ ، و $P\text{-value} = 0.680 > 0.05$ ، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية مع مستوى الغلوبولين IgG المصلي خلال مراحل المعالجة والإنتانات.

أما بالنسبة لعيار الـ IgA خلال المعالجة والإنتانات: كان لدى 13 مريضاً نقص عيار IgA، منهم 3 مرضى أصيبوا بالإنتانات، إن دلالة الاختبار $\text{Chi-Square} = 3.32$ و $P\text{-value} = 0.875 > 0.05$ ، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية مع مستوى الغلوبولين IgA المصلي والإنتانات.

أما بالنسبة لعيار IgM خلال مراحل المعالجة والإنتانات: فقد طوّر 43 مريضاً نقص عيار IgM، منهم 13 مريضاً أصيبوا بالإنتانات، وبدراسة الفروق الإحصائية نجد أن دلالة الاختبار $\text{Chi-Square} = 14.27$ و $P\text{-value} = 0.006 < 0.05$ ، وبالتالي هناك علاقة ذات دلالة إحصائية مع مستوى الغلوبولين IgM المصلي والإنتانات.

أغلب المرضى الذين طوّروا إنتانات مرافقة لنقص الغلوبولينات المناعية تمّ قبولهم بالمشفى، حيث تمّ قبول 5 من أصل 6 مرضى لديهم إنتانات مرافقة لنقص IgG، وتمّ قبول 3 من أصل 3 مرضى لديهم إنتانات مرافقة لنقص IgA، و 10 من أصل 13 مريض لديهم إنتانات مرافقة لنقص IgM.

جدول (28): التوزع النسبي بين الإنتانات وعيار الغلوبولينات المناعية

P-VALUE	Chi-square	الانتانات خلال الانخفاض	عيار الغلوبولينات المناعية			
			طبيعي	منخفض		
0.967	0.566	0	64	1	العدد	عيار IgG قبل
		%0	%98.2	%1.8	%	البداية بالعلاج
0.680	2.303 ^a	6	50	15	العدد	IgG خلال
		%9.2	%76.9	%23.1	%	مراحل المعالجة
0.506	3.328	3	52	13	العدد	IgA خلال
		%4.6	%80	%20	%	مراحل المعالجة
0.006	14.275	13	22	43	العدد	IgM خلال
		%20	%33.8	%66.2	%	مراحل المعالجة

2-4 الوفاة:

2-4-1 الوفاة المرافقة لنقص الغلوبولينات المناعية:

توفى 9 مرضى بنسبة (13.8%) من بينهم مريضان لديهم نقص IgA، ومريضان لديهم نقص IgM، في حين لم يتوف أي مريض لديه نقص IgG، كما في الجدول (29).

ولم يكن للمرضى المتوفين الذين لديهم نقص IgA أي أهمية إحصائية، حيث إن $P\text{-value} > 0.05$

في حين أن المرضى المتوفين الذين لديهم نقص IgM كان لذلك دلالة إحصائية مهمة، حيث إن $P\text{-value} = 0.001$.

جدول(29): الوفاة ونقص الغلوبولينات المناعية

P- VALUE	Df	Chi- square	الوفاة	عيار الغلوبولينات المناعية			
				طبيعي	منخفض		
			0	50	15	العدد	IgG
			%0	%76.9	%23.1	%	خلال مراحل المعالجة
0.948	1	.004 ^a	2	52	13	العدد	IgA
			%3	%80	%20	%	خلال مراحل المعالجة
0.001	1	a10.837	2	22	43	العدد	IgM
			%20	%33.8	%66.2	%	خلال مراحل المعالجة

2-4-2 العلاقة بين الوفاة والعمر:

يبين الجدول (30) أنَّ متوسط عمر المرضى المتوفين هو 42.8 سنة، أصغرهم عمراً 18 سنة، وأكبرهم عمراً 62 سنة، ولذلك دلالة إحصائية مهمة بين الوفاة والعمر، حيث إن $P\text{-value} = 0.022 < 0.05$.

الجدول (30) العلاقة بين الوفاة والعمر

p-value	F	الوفاة		
0.022	36	42.8	Mean	العمر
		18	Minimum	
		62	Maximum	

2-4-3 العلاقة بين الوفاة والجنس والأمراض المرافقة والشُّوط العلاجي والנקس والقبول المشفوي:

يبين الجدول (31) أنَّ أغلب المرضى المتوفين توزعوا ضمن عينة الذكور 7 مرضى (77.8%)، والإناث مريضتان (22.2%)، وليس لذلك أيّ دلالة إحصائية مهمة بين الوفاة والجنس، حيث إنَّ $P\text{-value} > 0.05$.

أما من حيث العلاقة بين الوفاة والأمراض المرافقة نجد أنَّ 9 مرضى توفوا من بينهم 3 مرضى (33.3%) لديهم أمراض مرافقة، ولذلك دلالة إحصائية مهمة بين الوفاة والأمراض المرافقة، حيث إنَّ الدلالة $P\text{-value} = 0.04$.

وبدراسة العلاقة بين الوفاة والشُّوط العلاجي نجد أنَّ أغلب المرضى المتوفين قد تلقوا الشُّوط العلاجي R-CHOP، وليس لذلك أيّ دلالة إحصائية مهمة بين الوفاة والشُّوط العلاجي، حيث إنَّ الدلالة $P\text{-value} > 0.05$.

أما من حيث المرضى الناكسين كان لدينا 12 مريضاً ناكساً من بينهم مريضان توفيا بنسبة 22.2%، وإنَّ الدلالة $P\text{-value} > 0.05$ ، وبالتالي لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الوفاة والنكس.

ومن حيث الاستشفاء كان لدينا 18 مريضاً تم قبولهم في المشفى، من بينهم 5 مرضى (55.6%) توفوا، ولذلك دلالة إحصائية مهمة بين الوفاة والقبول المشفوي حيث إنَّ الدلالة $P\text{-value} = 0.044$.

جدول (31): العلاقة بين الوفاة والجنس والأمراض المرافقة والشُّوط العلاجي والنكس والاستشفاء

P-VALUE	Chi-Square Tests	الوفاة							
		Total		لا		نعم			
		%	العدد	%	العدد	%	العدد		
0.693	2.224	%72.3	47	%71.4	40	%77.8	7	ذكور	الجنس
		%27.7	18	%28.6	16	%22.2	2	إناث	
		%100	65	%100	56	%100	9	Total	
0.04	3.32	%13.8	9	%10.7	6	%33.3	3	نعم	الأمراض المرافقة
		%86.2	56	%89.3	50	%66.7	6	لا	
		%100	65	%100	56	%100	9	Total	
0.54	0.372	%84.6	55	%85.7	48	%77.8	7	R-CHOP	الشُّوط العلاجي
		%15.4	10	%14.3	8	%22.2	2	R-ICE	
		%100	65	%100	56	%100	9	Total	
0.232	1.42	%18.5	12	%8.9	10	%22.2	2	نعم	النكس
		%81.5	53	%91.1	46	%77.8	7	لا	
		%100	65	%100	56	%100	9	Total	
0.044	4.05	%72.3	47	%76.8	43	%44.4	4	لا	الاستشفاء
		%27.7	18	%23.2	13	%55.6	5	نعم	
		%100	65	%100	56	%100	9	Total	

2-4-5 العلاقة بين الوفاة ومرحلة اللمفوما:

يبين الجدول (32) أنَّ أغلب المرضى المتوفين توزَّعوا في المرحلة IV للمفوما 6 مرضى (66.7%)، في حين أنَّ الباقي توزع ضمن المرحلة III للمفوما 3 مرضى (33.3%)، وليس لذلك دلالة إحصائية مهمة بين مرحلة اللمفوما والوفاة، حيث إن $P\text{-value} > 0.05$.

الجدول (32): العلاقة بين الوفاة ومرحلة اللمفوما

الوفاة							
Total		لا		نعم			
%	العدد	%	العدد	%	العدد		
%0	0	%0	0	%0	0	I	مرحلة اللمفوما
%4.6	3	%5.4	3	%0	0	II	
%30.8	20	%30.4	17	%33.3	3	III	
%58.5	38	%57.1	32	%66.7	6	IV	
%6.1	4	%7.1	4	%0	0	IIE	
%100	65	%100	56	%100	9	Total	
1.268						Chi-Square Tests	
0.737						P-VALUE	

2-4-5 العلاقة بين الوفاة والحالة الأدائية ECOG:

توفي خلال مراحل الدراسة 9 مرضى من بينهم 4 مرضى هم ضمن الحالة الأدائية (0) بنسبة 44.5%، أغلبهم تم تشخيصهم ضمن المرحلة IV من المفوما، بالإضافة إلى 4 مرضى ضمن الحالة الأدائية (3)، كما في الجدول (33)، ولذلك دلالة إحصائية مهمة بين الوفاة والحالة الأدائية، حيث إنَّ الدلالة $P\text{-value} = 0.022$.

جدول (33): العلاقة بين الوفاة والحالة الأدائية ECOG

الوفاة					
لا		نعم			
%	العدد	%	العدد		
%32.1	18	%44.5	4	0	ECOG
%26.8	15	%0.0	0	1	
%26.8	15	%11	1	2	
%14.3	8	%44.5	4	3	
%100	56	%100	9	Total	
11.41				Chi-Square Tests	
0.022				P-VALUE	

5-2 الخصائص المتعلقة بالشُّوط العلاجي والريتوكسيماب لمرضى البحث:

2-5-1 متوسط قياس الغلوبولينات المناعية حسب الشُّوط العلاجي:

تلقى 55 مريضاً الشُّوط العلاجي R-CHOP بمتوسط عيار الغلوبولين المناعي IgG ضمن المجال الطبيعي خلال جميع مراحل الدراسة، وتلقى 10 مرضى الشُّوط العلاجي R-ICE بمتوسط عيار IgG ضمن المجال الطبيعي في جميع مراحل الدراسة، كما في الجدول (34).

جدول (34): متوسط عيار IgG حسب الشُّوط العلاجي (R-CHOP ، R-ICE)

الشُّوط العلاجي			
Total	R-CHOP	R-ICE	
Mean	Mean	Mean	
1179	1187	1131	عيار الـ IgG قبل البدء بالعلاج
955	965	884	عيار الـ IgG بعد 3 أشواط
813	831	711	عيار الـ IgG بعد 6 أشواط
850	835	955	بعد 3 أشهر من الانتهاء
1021	1032	935	بعد 6 أشهر من الانتهاء

2-5-2 متوسط قيم الغلوبولينات المناعية خلال مراحل الدراسة حسب الشُّوط العلاجي (R-CHOP ، R-ICE) :

تمَّ إجراء اختبار Independent T-Tests للمقارنة بين متوسط قيم الغلوبولينات المناعية خلال مراحل الدراسة حسب الشُّوط العلاجي، كما في الجدول (35):

إنَّ متوسط عيار IgG خلال مراحل الدِّراسة حسب الشُّوط العلاجي كانت ضمن المجال الطبيعي، وليس لذلك أيّ دلالة إحصائية مهمّة، حيث يبيّن الجدول (35) أن $P\text{-value} > 0.05$.

وبدراسة العلاقة بين متوسط عيار IgA خلال مراحل الدراسة حسب الشُّوط العلاجي كان قيم IgA ضمن المجال الطبيعي لمستوى الغلوبولين المناعي، وليس لذلك أيّ دلالة إحصائية مهمّة، حيث إنَّ $P\text{-value} > 0.05$.

أمّا بالنسبة لمتوسط الغلوبولين المناعي IgM خلال مراحل الدِّراسة حسب الشُّوط العلاجي فإنَّ متوسط قيم IgM بقيت ضمن المجال الطبيعي بالنسبة للشُّوط العلاجي R-CHOP، أمّا بالنسبة للشُّوط العلاجي R-ICE فكان متوسط قيم الـ IgM أدنى من المستوى الطبيعي، وليس لذلك أيّ دلالة إحصائية مهمّة في دراسة العلاقة، حيث نجد إنَّ $P\text{-value} > 0.05$ في جميع مراحل الدِّراسة.

الجدول (35): متوسط قيم الغلوبولينات المناعية والشُّوط العلاجي

p-value	T	Std. Deviation	Mean	N	الشُّوط العلاجي	
0.747	-	505	1131	10	R-ICE	عيار الـ IgG قبل البدء بالعلاج
		502	1187	55	R- CHOP	
0.654	-	436	884	10	R-ICE	عيار الـ IgG بعد 3 أشواط
		481	965	55	R- CHOP	
0.436	-	350	711	9	R-ICE	عيار الـ IgG بعد 6 أشواط
		403	831	51	R- CHOP	
0.382	0.883	364	955	7	R-ICE	IgG بعد 3 أشهر من الانتهاء
		273	835	41	R- CHOP	
0.487	-	434	935	7	R-ICE	IgG بعد 6 أشهر من الانتهاء
		270	1032	36	R- CHOP	
0.734	-	116	124	10	R-ICE	IgA بعد 3 أشواط من العلاج
		394	172	55	R- CHOP	
0.500	0.678	386	288	9	R-ICE	IgA بعد 6 أشواط من العلاج
		314	212	51	R- CHOP	
0.363	-	25	26	10	R-ICE	عيار IgM بعد 3 أشواط من العلاج
		95	58	55	R- CHOP	
0.384	-	24	14	9	R-ICE	عيار IgM بعد 6 أشواط من العلاج
		69	35	51	R- CHOP	

2-5-3 التغيير في قيم الغلوبولينات المناعية خلال مراحل الدراسة:

تم إجراء اختبار One way ANOVA لمقارنة مستويات الغلوبولينات المناعية خلال مراحل الدراسة، كما في الجدول (36):

إن متوسط عيار IgG خلال مراحل الدراسة بقي ضمن المجال الطبيعي، ولكن بنسبة أخفض من المستوى القاعدي للمريض، ولذلك دلالة إحصائية مهمة في دراسة قيم الغلوبولين المناعي IgG المعايير بشكل دوري، حيث يبين الجدول (36) أن $P\text{-value} < 0.05$ في جميع مراحل الدراسة.

أما بالنسبة لعيار IgA فإن مستوى IgA بعد 3 أسواط بقي ضمن المجال الطبيعي، ولكن أخفض من المستوى القاعدي للمريض، حيث يبين الجدول (36) أن $P\text{-value} < 0.05$ ، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيم الغلوبولين المناعي IgA.

في حين أن عيار IgA بعد 6 أسواط انخفض دون المستوى القاعدي للمريض، ولا يوجد أي علاقة ذات دلالة إحصائية مهمة حيث إن $P\text{-value} > 0.05$.

أما من حيث عيار IgM خلال مراحل المعالجة فإن مستوى IgM انخفض بشدة خلال مراحل المعالجة دون المستوى القاعدي للمريض، ودلالة الاختبار $P\text{-value} > 0.05$ ، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيم الغلوبولين المناعي IgM المعايير بشكل دوري.

جدول (36): التغير في قيم الغلوبولينات المناعية خلال مراحل الدراسة

Sig.	F	Mean Square	Df	Sum of Squares		
0.000	8.690	1603132	3	4809396	Between Groups	عيار IgG قبل البدء بالعلاج
		184483	60	11068951	Within Groups	
			63	15878347	Total	
0.000	7.773	1301411	3	3904234	Between Groups	عيار IgG بعد 3 أسواط
		167422	58	9710472	Within Groups	
			61	13614706	Total	
0.000	9.742	1008895	3	3026684	Between Groups	عيار IgG بعد 6 أسواط
		103558	49	5074345	Within Groups	
			52	8101029	Total	
0.001	6.807	380240	3	1140719	Between Groups	عيار IgG بعد 3 أشهر من الانتهاء
		55860	37	2066817	Within Groups	
			40	3207537	Total	
0.047	2.892	212266	3	636799	Between Groups	عيار IgG بعد 6 أشهر من الانتهاء
		73393	39	2862338	Within Groups	
			42	3499137	Total	
0.000	20.851	1442393	3	4327178	Between Groups	عيار IgA بعد 3 أسواط من العلاج
		69176	58	4012226	Within	

					Groups	
			61	8339404	Total	
0.239	1.443	137150	3	411449	Between Groups	عيار IgA بعد 6 أشواط من العلاج
		95056	60	5703332	Within Groups	
			63	6114782	Total	
0.889	0.211	1769	3	5307	Between Groups	عيار IgM بعد 3 أشواط من العلاج
		8394	58	486842	Within Groups	
			61	492148	Total	
0.907	0.183	804	3	2413	Between Groups	عيار IgM بعد 6 أشواط من العلاج
		4391	52	228354	Within Groups	
			55	230768	Total	

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية

تمت دراسة تأثير الريبوتوكسيماب في إحداث نقص الغلوبولينات المناعية عند المرضى المشخصين حديثاً والناكسين من لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة.

حيث قمنا بدراسة 65 مريضاً ممن تلقوا العلاج الكيميائي مع العلاج المناعي الريبوتوكسيماب، وتمت معايرة IgG قبل بدء العلاج، وخلال متابعة العلاج (بعد 3 أشواط و بعد 6 أشواط)، ولاحقاً خلال المراقبة (بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر) من انتهاء العلاج لدى جميع المرضى، الجدول (37).

لدى دراسة العينة كانت النسبة الأعلى للذكور 47 مريضاً بنسبة 72%، ومتوسط عمر العينة المدروسة 52 سنة. أما في دراسة Ito, k¹³ التي امتدت لسنة كاملة، فقد كان لديهم 89 مريضاً أغلبهم من الذكور 53.9%، ومتوسط العمر 65 سنة، أما بالنسبة لدراسة Barmettler¹⁴ كانت عينة الدراسة كبيرة امتدت خلال 10 سنوات، وشملت 8633 مريضاً من المرضى المشخصين بأمراض المناعة الذاتية والأمراض الدموية، ومنهم 430 مريضاً تم تشخيصهم بالأمراض الدموية، وتمت لديهم معايرة الغلوبولين قبل المعالجة وبعدها. وكان عدد الذكور متساوياً وعدد الإناث خلال الدراسة لديهم ومتوسط العمر 59.6 سنة، وهذه الدراسة تختلف مع دراستنا قليلاً بنوعية المرضى، وفي دراسة Makatosori¹⁵ شملت 114 مريضاً منهم 75 مريضاً لديهم أمراض دموية، كانت النسبة الأعلى للإناث 63%، والعمر الوسطي للمرضى 54.3 سنة. إن هذه الدراسات تختلف قليلاً مع عينتنا المدروسة حيث كانت دراستنا هي الأعلى بنسبة الذكور المصابين، وكان العمر الوسطي للمرضى لدينا هو الأدنى (52 سنة).

كما شملت عينتنا المدروسة، المرضى الناكسين والمعتدين على العلاج، ممن تلقوا الشوط العلاجي (R-ICE) شوطين إلى أربعة أشواط، فكان لدينا 6 مرضى لديهم نكس للمرض (مريضان نكس عصبي)، و 6 مرضى لديهم تطوّر للمرض (مريضان تطور عصبي)، لم يتم دراسة المرضى الناكسين في الدراسات العالمية المذكورة.

حيث إن أغلب المرضى المصابين في عينتنا المدروسة كانوا ضمن المرحلة IV من اللمفوما عند التشخيص 38 مريضاً (58.5%)، وأغلبهم من الذكور 27 مريضاً (57.4%).

من خلال دراستنا قمنا بدراسة العلاقة بين الجنس وتصنيف الخطورة NCCN-IPI، فكانت الأعلى تصنيفاً في عينة الذكور 22 مريضاً ضمن الخطورة المتوسطة لعالية بنسبة 46.8%، و 11 مريضة من الإناث ضمن تصنيف الخطورة المنخفضة المتوسطة بنسبة 61.1%.

كما لاحظنا من خلال دراستنا أنَّ أغلب المرضى كانوا ضمن الحالة الأدائية (0) 22 مريضاً (33.8%)، وأغلبهم من الذكور 18 مريضاً (38.3%).

كما قمنا بدراسة العلاقة بين الجنس والأمراض المرافقة، كان لدينا 9 مرضى (13.8%) لديهم أمراض مرافقة جميعهم من الذكور، وتراوحت بين الداء السكري (5 مرضى) بنسبة 7.6%، والأمراض القلبية (مريضان) 3.1%، والتهاب الكبد الفيروسي البائي (مريضان) 3.1%.

توفى لدينا 9 مرضى (13.8%) من بينهم 3 مرضى لديهم أمراض مرافقة، ولذلك دلالة إحصائية مهمة بين الوفيات والأمراض المرافقة (3 vs. 9, CI= 95%, P =0.04)، أما بالنسبة لعلاقة الوفيات مع الشّوط العلاجي والتّكس لم نجد أي دلالة إحصائية مهمة خلال دراستنا على عينة المرضى، وارتبطت الوفاة بقصة القبول المشغوي حيث لدينا 5 مرضى ممن توفوا كانوا مقبولين ضمن المشفى (5 vs. 4, CI= 95%, P =0.044)، كما ارتبطت الوفاة بالحالة الأدائية للمرضى المتابعين في دراستنا: 9 مرضى ممن توفوا كانت الحالة الأدائية لديهم بين 0 - 3، لذلك دلالة إحصائية مهمة (P= 0.022)، حيث إنّ أغلبهم ضمن المرحلة IV للمفوما 6 مرضى (66.7%)، ومتوسط عمر الوفيات لدينا كان 42.8 سنة، أصغرهم عمراً 18 سنة، وأكبرهم عمراً 62 سنة، ولذلك دلالة إحصائية مهمة بين الوفاة والعمر P-value =0.022، وكان أغلب المرضى المتوفين من الذكور 7 مرضى (74%)، أما بالنسبة لدراسة Barnettler¹⁴ فقد توفي 27% من المرضى الدّمويين، ولم تُحدّد أيّ علاقة بالحالة الأدائية أو القبولات المشغوية المتكررة، كما درست علاقة الوفيات بالعمر والجنس والإنذانات الشديدة خلال فترة المتابعة، وكان لها دلالة إحصائية مهمة P-value <0.05، وتتشابه في ذلك مع دراستنا، ولكن لم ترتبط دراستنا بالجنس.

لاحظنا من خلال دراستنا وجود 5 مرضى (7.7%) طوّروا إنتانات قبل بدء المعالجة، لم تتطلّب القبول المشغوي، أغلبها إنتانات طرق تنفسية علوية 3 مرضى (4.6%)، في حين ارتفع عدد المرضى المصابين بالإنتانات خلال المعالجة إلى 30 مريضاً بنسبة 46.2% من العينة المدروسة لدينا، تراوحت بين إنتان طرق تنفسية سفلية (21 مريضاً) بنسبة 32.3%، وإنتانات هضمية 7.7% (5 مرضى)، وإنتانات بولية (مريضان) 3.1%، وإنتانات طرق تنفسية علوية (مريضان) 3.1%، وكان لزيادة الإنتانات خلال المعالجة أهمية إحصائية (7.7% vs. 46.2% , p =0.00).

ومن بين المرضى الذين أصيبوا بالإنتانات تم قبول 18 مريضاً بالمشفى ووضعهم على التّغطية الإنتانية الوريدية (18 vs. 30, CI= 95%, P= 0.002)، أغلبهم أصيبوا بإنتانات الطرق التنفسية السفلية

المشخصة بصورة صدر بسيطة CXR، وطبقي محوري عالي الدقة للصدر HRCT ولذلك أهمية إحصائية $P < 0.05$. وبالمقارنة مع دراسة Ito¹³ لوحظ لديهم أن نسبة 30% - 32% من المرضى طُوروا إنتانات خلال المعالجة، و16% - 23% طُوروا إنتانات في أثناء فترة المتابعة لاحقاً، وهي تقريباً تتشابه مع دراستنا، وبالنسبة لدراسة Barmettler¹⁴ كان لديهم ارتفاع بعدد المرضى المصابين بالإنتان منذ بدء المعالجة وحتى 180 يوماً من انتهاء العلاج ($HR=5.60$, $P<0.001$, $CI=95\%$). وفي دراسة Makatosori¹⁵ أشيع الإنتانات المرافقة هي إنتانات الطرق التنفسية السفلية (10 مرضى بذات رئة وقصات) من أصل 30 مريضاً الذين طُوروا إنتانات، وهذه الدراسة تتوافق مع دراستنا، ولكن نسبة الإنتانات خلال المعالجة لدينا هي الأعلى، الجدول (37).

عند دراسة العينة ومراقبة الغلوبولين المناعي IgG قبل بدء العلاج كان عيار IgG ضمن الطبيعي عند 64 مريضاً (98.4%)، عدا مريضاً واحداً كان عيار IgG منخفضاً قليلاً بنسبة (1.6%)، وتختلف دراستنا عن دراسة Barmettler¹⁴ حيث كان عيار الغلوبولين المناعي قبل بدء العلاج عند 26 مريضاً (7.6%) منخفض بشكل متوسط إلى منخفض بشدة، ويعود ذلك لاشتمال عينتهم المدروسة على الأمراض الدموية المختلفة وليس فقط DLBCL. أما في دراسة Makatosori¹⁵ لم يتم تصنيف المرضى حسب عيار IgG المصلي قبل بدء العلاج.

وفي دراستنا عن علاقة IgG خلال مراحل العلاج والمراقبة مع الحالة الأدائية ECOG، وتصنيف الخطورة NCCN-IPI، ووجود أمراض مرافقة لم نجد أي دلالة إحصائية مهمة، وكذلك الحال بالنسبة لـ IgA دراستها خلال مراحل العلاج، في حين ارتبط IgM بالأمراض المرافقة.

لوحظ من خلال دراستنا، أن متوسط عيار الغلوبولين المناعي المصلي IgG انخفض من 1179 مغ/دل (القاعدي) إلى 955 مغ/دل (81%) بعد 3 أشواط، وإلى 815 مغ/دل (68%) بعد 6 أشواط، والعود التدريجي لاحقاً بعد ستة أشهر من انتهاء العلاج بنسبة (86%)، أما بالنسبة للدراسة Ito, K¹³ فكانت الدراسة مقتصرة على المراقبة كل 6 أشهر فكان نسبة النقص من 1183 مغ/دل إلى 913 مغ/دل بنسبة 77% من المستوى القاعدي، والعود التدريجي بعد 12 شهراً 990 مغ/دل بنسبة 83% من المستوى القاعدي، و93% بعد 24 شهراً من انتهاء المعالجة، علماً أنه لم يطور أي مريض نقصاً بالغلوبولين المناعي ($p < 0.001$).

وبتقييمنا لانخفاض IgG خلال مراحل المعالجة وخلال فترات المراقبة، لاحظنا أن 8 مرضى (12.3%) تطوّر لديهم نقص الغلوبولين المناعي IgG بمتوسط 477 مغ/دل بعد 3 أشواط من

المعالجة، وبعد 6 أشواط تطوّر لدى 15 مريضاً (23.1%) نقص الغلوبولين المناعي IgG بمتوسط 450 مغ/دل، وبقي 5 مرضى (7.7%) بمتوسط 501 مغ/دل بعد 3 أشهر من انتهاء المعالجة، ومريض واحد (1.5%) بعد 6 أشهر بمتوسط 521 مغ/دل من انتهاء المعالجة.

كما لاحظنا أنّ نقص الغلوبولين المناعي IgA، IgG لم يرتبط بحدوث الإنتانات، في حين أنّ نقص IgM ارتبط بشدة حدوث الإنتانات. حيث طوّر 6 مرضى لديهم نقص IgG الإنتانات، احتاج 5 مرضى منهم الاستشفاء، أما بالنسبة لـ IgA، طوّر 3 مرضى الإنتانات، تطلبوا جميعاً القبول المشفوي، في حين طوّر 13 مريضاً لديهم نقص IgM الإنتانات، تطلب منهم عشرة مرضى القبول المشفوي.

أما بالنسبة إلى دراسة Barmettler¹⁴ فقد تطوّر لدى 26 مريضاً نقص الغلوبولينات المناعية بين متوسط إلى شديد بعد المعالجة بنسبة 6.7%، وهي النسبة نفسها قبل العلاج، وتختلف مع دراستنا لكبر العينة المدروسة من ناحيتهم. وبدراسة Makatosori¹⁵ طوّر 27 مريضاً بنسبة 23.7% نقصاً بالغلوبولينات المناعية بعد المعالجة منهم 20 مريضاً استمرّ لـ 4 أشهر بعد انتهاء المعالجة، وهي نسبة أعلى من النسبة لدينا، نظراً لأنّ الدّراسة شملت الأنواع المختلفة للمفوما لاهودجكن والعلاجات المختلفة.

لاحظنا في دراستنا أنّ مستوى باقي الغلوبولينات المناعية IgM و IgA تنخفض عن المستوى الطبيعي، بنسبة 51% لـ IgM، وبنسبة 23% لـ IgA، وتبقى IgA أقرب للطبيعي بمتوسط 165 مغ/دل وبنسبة (62%) بعد 3 أشواط معالجة، وبتوسط 114 مغ/دل (43%) بعد 6 أشواط معالجة، وتنخفض بشدة على مستوى IgM بمتوسط 53 مغ/دل (49%) بعد 3 أشواط معالجة، و34 مغ/دل بنسبة انخفاض (31%) بعد 6 أشواط معالجة، وفي دراسة Makatosori¹⁵ لوحظ لديهم IgA بمتوسط 67 مغ/دل (المجال الطبيعي 50-240 مغ/دل)، و IgM بنسبة 22.4% من المرضى وبتوسط 29 مغ/دل، وبالمقارنة بين الدّراستين كانت نسبة المرضى الذين تطوّر لديهم نقص IgM أعلى في دراستنا، وتطور لدى مرضانا نقص IgA في حين أنّ دراسة Makatosori¹⁵ لم يطور أيّ مريض نقص IgA.

وعندما قمنا بدراسة العلاقة بين قيم المصل (IgM، IgA، IgG) خلال الفترات المختلفة والشّوط العلاجي (R-CHOP) أو (R-ICE) خلال مراحل الدّراسة، وذلك حسب Independent T- (Test)، حيث كان لدينا 55 مريضاً تلقّوا R-CHOP، و10 مرضى تلقّوا R-ICE، وجدنا أنّ قيم الغلوبولين المناعي بقيت ضمن المجال الطبيعي مع اختلاف الشّوط العلاجي في كل من IgA، IgG في حين أنّ R-ICE ترافق مع نقص الغلوبولين المناعي IgM خلال مراحل الدّراسة، ولم ترتبط العلاقة

بين قيم الغلوبولينات المناعية والشّوط العلاجي بأيّ دلالة إحصائية مهمة خلال مراحل المعالجة، حيث إنّ دلالة $P\text{-value} > 0.05$.

وبمقارنة التغيّر في مستوى الغلوبولينات المناعية خلال مراحل الدّراسة وأهميتها، قمنا بإجراء اختبار One Way ANOVA، ولاحظنا إنّ متوسط عيار IgG خلال مراحل الدّراسة بقي ضمن المجال الطبيعي، ولكن بنسبة أخفض من المستوى القاعدي للمريض، ولذلك دلالة إحصائية مهمة خلال دراسة قيم الغلوبولين المصلي المعاييرة بشكل دوري، حيث إنّ $P\text{-value} < 0.05$ في جميع مراحل الدّراسة.

أمّا بالنسبة لعيار IgA فإنّ مستوى IgA بعد 3 أشواط بقي ضمن المجال الطبيعي، ولكن أخفض من المستوى القاعدي للمريض، حيث إنّ $P\text{-value} < 0.05$ ، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيم الغلوبولين المصلي المعاييرة بشكل دوري.

في حين أنّ عيار IgA بعد 6 أشواط انخفض دون المستوى القاعدي للمريض، ولا يوجد أيّ علاقة ذات دلالة إحصائية مهمة، حيث إنّ $P\text{-value} > 0.05$.

أمّا من حيث عيار IgM خلال مراحل المعالجة فإنّ دلالة الاختبار $P\text{-value} > 0.05$ ، وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيم الغلوبولين المصلي المعاييرة بشكل دوري، رغم الانخفاض الشديد لمستوى الغلوبولين خلال مراحل المعالجة.

جدول (37): الفروق مع الدراسات العالمية

المقارنة	دراستنا	¹⁵ Makatosori	¹³ Ito, k	¹⁴ Barnettler
مكان الدراسة	سورية	بريطانيا	اليابان	أمريكا
سنة الدراسة	2022-2021	2014	2016	2017-1997
العينة	65	114	89	430
العمر	52	54.3	65	59.6
الجنس	72% ذكور	63.2% إناث	ذكور أعلى	متساوٍ
عيار قبل المعالجة	1179 مغ/دل	لم يحدد الوسطي	1221 مغ/دل	لم تجر المعاييرة
معايرة خلال أشواط العلاج	ينخفض إلى 81%	لم تجر المعاييرة	لم تجر المعاييرة	لم تجر المعاييرة
معايرة بعد انتهاء العلاج	815 مغ/دل 68% الانخفاض عن القاعدي	تحدد نسبة الانخفاض بالـ IgG 342 مغ/دل	733 مغ/دل	بعض المرضى طوروا نقص الغلوبولينات المناعية
بعد 6 أشهر من الانتهاء	عودة بنسبة 86% (مريضاً واحداً لديه نقص IgG)	20 مريضاً استمر لديهم النقص لـ 4 أشهر للعودة للطبيعي	لم تحدد الفترة	لم تحدد الفترة
عدد مرضى نقص الغلوبولين	15 مريضاً	27 مريضاً (25 مريضاً دمويًا)	26 مريضاً	لا يوجد

المناعي				
الإنتانات	30 مريضاً - 18 مريضاً مريضاً تطلبوا القبول المشفوي (46.2% من المرضى)	30 مريضاً 10 منهم إنتانات تنفسية سفلية	16.3% - 23.6%	17.3% - 23%
علاقة الإنتانات بنقص الغلوبولينات	IgG لم ترتبط		ارتبطت الإنتانات بنقص الغلوبولينات المناعية	
	IgA لم ترتبط			
	IgM ارتبطت الإنتانات بنقص الغلوبولينات			
الوفيات	ارتبطت بالقبول المشفوي التالي للإنتانات والعمر	لم تحدد العلاقة	لم تحدد العلاقة	ارتبطت بالعمر والجنس والإنتانات الشديدة

الفصل الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات

4-1- الخلاصة:

إنَّ مستوى الغلوبولين المناعي IgG ينقص خلال المعالجة عن المستوى القاعدي بنسبة 19% بعد كل تقييم. بالإضافة إلى نقص الـ IgA إلى المستوى الطبيعي الأدنى وانخفاض شديد في مستوى IgM، ولم ترتبط الإنتانات والوفيات بنقص الغلوبولينات المناعية IgG و IgA، في حين ارتبط نقص IgM بالإنتانات الشديدة، وازدادت نسبة الإصابة بالإنتانات خلال فترة المعالجة.

4-2 المحددات:

كان هناك عدد من القيود على الدراسة:

1. وجود جائحة كوفيد-19 التي حدّت من وصول المرضى إلى المشفى.
2. عدم قدرة المرضى على المتابعة طويلة الأمد، وصعوبة إجراء عيار الغلوبولين بعد 12 شهراً من انتهاء العلاج، لعدم الالتزام الجيد للمرضى لاحقاً.
3. اكتفاء مراقبة المرضى بالمتابعة بـ CT، وعدم القدرة على إجراء PET scan.

4-3 التوصيات:

1. نظراً لاستخدام الريبوتوكسيماب في عدد واسع من المرضى، ودخوله علاجاً مناعياً في أمراض متعدّدة نوصي بمراقبة عيار الغلوبولين المناعي IgG قبل بدء العلاج، وخلال المعالجة، وبعد العلاج لمدة 24 شهر.
2. إمكانية وضع المرضى المؤهّبين لحدوث نقص الغلوبولينات المناعية على تغطية إنتانية وقائية، وخاصّة مرضى الخطورة العالية، والمعرضين للإنتانات.
3. استخدام دراسة مسحية لعدد أكبر من المرضى لإمكانية تحديده مشعراً إنذارياً مهماً في تطور المرض والنكس لاحقاً.
4. بالإضافة إلى دراسة لإمكانية وضع المرضى المؤهّبين على لقاحات داعمة.
5. نوصي بالعلاج ببدائل الغلوبولين المناعي IVIG لاحقاً في حال حدوث نقص الغلوبولين المناعي IgG > 400 ملغ/دل، وإجراء دراسة مسحية لذلك.

المراجع (REFERENCES):

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107:265.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375.
3. Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011; 105:1684.
4. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017.
5. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). IARC Press, Lyon 2008.
6. Rita Alaggio, Catalina Amador, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022. 36, 1720–1748.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. Clark EA, Ledbetter JA. How does B cell depletion therapy work, and how can it be improved?. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64:iv77–iv80.
11. Marco H, Smith RM, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:178. Published 2014 May 25.
12. Ito, Kaori et al. "Influence of R-CHOP Therapy on Immune System Restoration in Patients with B-Cell Lymphoma." *Oncology* vol. 91,6 (2016): 302–310.
13. <http://www.raosoft.com/samplesize.html>.
14. Barmettler S, Ong M, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184169.
15. Makatosori M, kiani-AIKhan.S et al, Hypogammaglobulinemia after rituximab treatment incidence and outcome. *Oxford University Press.* 2014: 107:821–828.
16. 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.
17. 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.
18. Swerdlow SH, Campo E, et al (Eds). World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
 19. Van Leeuwen MT, Turner JJ, et al. Lymphoid neoplasm incidence by WHO subtype in Australia 1982–2006. *Int J Cancer* 2014; 135:2146.
 20. 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.
 21. Shirley MH, Sayeed S, et al. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001–7. *Br J Haematol* 2013; 163:465.
 22. 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.
 23. Goldin LR, Björkholm M, et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2009; 146:91.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Munch-Petersen HD, Rasmussen PK, et al. Ocular adnexal diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter international study. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133:165.
 34. Laurent C, Baron M, et al. Impact of expert pathologic review of lymphoma diagnosis: study of patient from the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol* 2017; 35:2008.
 35. 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.

36. Stein H, Lennert K, et al. Immunohistological analysis of human lymphoma: Correlation of histological and immunological categories. *Adv Cancer Res* 1984; 42:67.
37. 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 Sep 20.32(27):3059–68.
38. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. Non-Hodgkin's lymphomas. National Comprehensive Cancer Network. 2016 Sep 17.
39. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. Bromberg JE, Breems DA, et al. CSF flow cytometry greatly improves diagnostic accuracy in CNS hematologic malignancies. *Neurology* 2007; 68:1674.
48. 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.
49. Khouiri MG, Douglas PS, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012; 126:2749.
50. 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.
51. 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.
52. Williams DH 4th, Karpman E, et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009; 181:736.
53. Borini A, Bianchi V. Cryopreservation of mature and immature oocytes. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53:763
54. 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.
55. McMillan A, Ardeschna 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.
 56. Hollender A, Kvaloy S, et al. Central nervous system involvement following diagnosis of non-Hodgkin lymphoma: a risk model. *Ann Oncol* 2002; 13:1099.
 57. Cheson, B.D., Pfistner, B., et al. International harmonization project on L: revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, (2007) 25, 579–586.
 58. Coiffier, B., Thieblemont, C., 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.
 59. Sehn, L.H. & Gascoyne, R.D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*, (2015) 125, 22–32
 60. Cuccuini, W., Briere, J., Mounier, N. et al. & Thieblemont, C. (2012) MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. *Blood*, 119, 4619–4624
 61. Melani, C., Major, A., Schowinsky, J., et al. (2017) PD-1 blockade in mediastinal gray-zone lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 377, 89–91.

62. Juan Pablo Alderuccio , Jeff P. Sharman. ABCs of ADCs in management of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood.(2022).56-100967
63. Sehn, L.H. & Gascoyne, R.D. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood, 125, 22-32
64. Juan Pablo Alderuccio , Jeff P. Sharman. ABCs of ADCs in management of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood.(2022).56-100967
65. Levesque MC. Translational mini-review series on B cell-directed biological therapies for autoimmune diseases. Clin. Exp. Immunol. 2009; 157.
66. Lim SH, Beers SA, et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies: historical and future perspectives. Haematologica. 2010; 95:135-143.
67. Stashenko P, Nadler LM, et al. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. J Immunol 1980; 125:1678-1685.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. Rudnicka D, Oszmiana A, et al. "Scientists discover why a specific cancer drug is so effective." Blood. 2013; 121 (23): 4694–4702.
74. Rudnicka D, Oszmiana A, et al. "Rituximab causes a polarization of B cells that augments its therapeutic function in NK–cell mediated antibody–dependent cellular cytotoxicity". Blood. 2013; 121 (23):4694–4702.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Wang Q, Lu Y, et al. Distribution and force spectroscopy of CD20 antigen–antibody binding on the B–cell surface. Chinese Journal of Biotechnology. 2011. (12): 131–136
79. 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.

80. Kaushansky K, Josef T, et al. Williams Hematology 9th edition. 2015; 344:18–22.
81. Lowndes S, Darby A, et al. Stevens–Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002; 13:1948–1950.
82. 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.
83. 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.
84. Burton C, Kaczmarek R, et al. "Interstitial pneumonitis related to rituximab therapy". *N Engl J Med*. 2003; 348 (26):2690–1.
85. Kranick SM, Mowry EM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab in a case of non–Hodgkin lymphoma. *Neurology* 2007; 69:704–706.
86. Yong PF, et al. Hypogammaglobulinaemia. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Nov;28(4):691–713, vii.
87. Carvalho–Neves Forte W, Morad H, Oliveira É, Reis A, Mosca T, Leite L, Santos de–Menezes MC. [Clinical manifestations and late diagnosis of common variable immunodeficiency]. *Rev Alerg Mex*. 2019 Oct–Dec;66(4):488–492.
88. Litzman J. Primary immunodeficiencies in adults. *Vnitr Lek*. 2019 Winter;65(2):109–116.
89. Pimenta FMCA, Palma SMU, Constantino–Silva RN, Grumach AS. Hypogammaglobulinemia: a diagnosis that must not be overlooked. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(10):e8926.

90. Samson M, Audia S, Lakomy D, et al. Diagnostic strategy for patients with hypogammaglobulinemia in rheumatology. Joint Bone Spine. 2011 May;78(3):241-5.
91. Stavnezer J, Schrader CE. IgH chain class switch recombination: mechanism and regulation. J Immunol. 2014 Dec 01;193(11):5370-8.
92. Madiha Huq; Nayan Kishori Bhatnagar; Robert W. Hostoffer. Hypogammaglobulinemia, book. NHI. 2022.
93. Maloney, D. G. *et al.* Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. Blood. 1994. **84**(8), 2457-66.
94. Cooper, Nichola, Arnold, Donald M. The effect of rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune diseases. British Journal of Haematology. 2010.
95. Vidarsson, Gestur; Dekkers, Gillian; Rispens, Theo. "IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions". Frontiers in Immunology. 2014. 5: 520.
96. Pan Q, Hammarström L. Molecular basis of IgG subclass deficiency. Immunol Rev 2000; 178:99.
97. Cerutti A, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. Immunity 2008; 28:740.
98. Cerutti A, Cols M, Gentile M, et al. Regulation of mucosal IgA responses: lessons from primary immunodeficiencies. Ann N Y Acad Sci 2011; 1238:132.
99. Pomerance HH. Nelson Textbook of Pediatrics. Arch Pediatr Adolesc Med. 1997 Mar 01;151(3):324

100. Argyropoulos KV, Palomba ML. First-Generation and Second-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Oct;32(5):853–864.
101. Wu J, Zhang M, Liu D. Bruton tyrosine kinase inhibitor ONO/GS-4059: from bench to bedside. *Oncotarget.* 2017 Jan 24;8(4):7201–7207.
102. Leandro, M.J., Cambridge, G., Ehrenstein, M.R. & Edwards, J.C. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2006. 54, 613–620
103. El-Shanawany TM, Williams PE, Jolles S. Response of refractory immune thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency to treatment with rituximab. *J Clin Pathol.* 2007 Jun;60(6):715–6.
104. ALBERICI F, SMITH RM, JONES RB et al.: Long-term follow-up of patients who re-ceived repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1153–60. 47.
105. BESADA E: Low immunoglobulin levels in-crease the risk of severe hypogammaglobu-linemia in granulomatosis with polyangiitis patients receiving rituximab. *BMC Musculo-skelet Disord* 2016; 17: 6. 48.
106. Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Nov-Dec;4(6):1066–1075.
107. Nichola Cooper¹ and Donald M. Arnold The effect of rituximab on humoral and cell mediated immunity and infection in the treatment of autoimmune diseases. *British Journal of Hematology review.* 2010.

108. Keystone, E., Fleischmann, R., et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 2007. 56, 3896–3908.
109. Irie E ,et al, Sever hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int JHematol* 2010, 91(3):501–508. PubMed PMID: 20217285.
110. Lim SH, et al, Maintenance rituximab after autologous stem cell transplant for high-risk B-cell lymphoma induces prolonged and severe hypogammaglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 2005, 35(2):207–208. PubMed PMID: 15531902.
111. Smith KG, et al, Jayne DR: Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006, 54(9):2970–2982. PubMed PMID: 16947528.
112. de la Torre I, Leandro MJ, et al. Total serum immunoglobulin levels in patients with RA after multiple B-cell depletion cycles based on rituximab: relationship with B-cell kinetics. *Rheumatology* 2012;51:833–40.
113. REDDY V, CAMBRIDGE G, et al. Rituximab effect in B cell depletion in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2046–55. 46.
114. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheumatol*. 2010;62:2625–2632.
115. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2005;94:S1–S63.

116. Nishio M, Endo T, Fujimoto K, et al. Persistent panhypogammaglobulinemia with selected loss of memory B cells and impaired isotype expression after rituximab therapy for post-transplant EBV-associated autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol* 2005;75:527–529.
117. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, et al. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis* 2011;15:e2–e16.
118. Effrossyni Gkrania–Klotsas, Dinakantha S Kumararatne, Serious Infectious Complications After Rituximab Therapy in Patients With Autoimmunity: Is This the Final Word?, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 72, Issue 5, 1 March 2021, Pages 738–742.

ملحق رقم (1):**الموافقة المستنيرة:**

• نحن بصدد إجراء بحث علمي لبيان أهمية المستوى المصلي لـ IgG لتحسين الاستجابة للعلاج عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة 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 الآتية:

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 تكن واردة في الملف.

إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المشفى، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليدياً 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:

أ.د. عبير قدار

اسم الطبيب وتوقيعه:

ميس فايز مصلح

اسم المريض و توقيعه:

ملحق رقم (2):

استبيان لدراسة نقص الغلوبولينات المناعية عند مرضى لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشرة

الاسم	العمر	الجنس	الطول	الوزن
تاريخ التشخيص	اليوم	الشهر	السنة	
تاريخ البدء بالعلاج	اليوم	الشهر	السنة	
NCCN-IPI	ECOG عند التشخيص			
مشخص حديثاً	ناكس			
الأمراض المرافقة				
السوابق الدوائية				
قصة قبول مشفوي قبل البدء بالعلاج أو خلاله	سبب القبول المشفوي في حال الإيجابية			
الشروط العلاجي				
رقم الشوط	جرعة الريتوكسيماب	عيار IgG ملغ/دل	تاريخ الشوط	
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

			8
			عيار IgG بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج
			عيار IgG بعد 6 أشهر من انتهاء العلاج
			عيار IgG بعد 12 شهراً من انتهاء العلاج

ملحق رقم (3):

استبيان تقييم استجابة المرضى على العلاج الكيميائي

التقييم	استجابة تامة	استجابة جزئية	ثبات المرض	نكس/تعنيد المرض
بعد 3 أشواط علاج				
بعد الانتهاء من العلاج (6 أشواط)				
بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج				
بعد 6 أشهر من انتهاء العلاج				
بعد 12 شهراً من انتهاء العلاج				

ملحق (4):

NCCN- IPI score

العمر (بالسنوات)	
1	$40 < \text{إلى } 60 \geq$
2	$60 < \text{إلى } 75 \geq$
3	$75 <$
LDH (أعلى من الحد الطبيعي)	
1	$1 < \text{إلى } 3 \geq$
2	$3 <$
1	المرحلة III أو IV حسب تصنيف آن أربور
1	إصابة خارج عقديّة*
1	الحالة الأدائيّة $2 \leq$

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

Abstract

Background: Diffuse large B-cell lymphoma is the most common type of non-Hodgkin lymphoma. Approximately half of patients with DLBCL are treated with current chemotherapy regimens. Treatment outcomes improved after the addition of anti-CD20 monoclonal immunotherapy, Rituximab, to conventional chemotherapy protocols. Several studies have reported the effect of rituximab on long-term systemic symptoms associated with hypogammaglobulinemia, and the role of monitoring immunoglobulin levels in the prognosis and prediction of survival and mortality.

Objectives: our study aimed to clarify the impact of Rituximab on reducing of serum immunoglobulin's level and its occurrences of infections and mortality.

Materials and methods: A prospective-observational cohort study of 65 patients with newly diagnosed and relapsed DLBCL, who were received immunochemotherapy according to international protocols , specially R-CHOP for newly diagnosis or R-ICE for relapse, and were followed up within Hematology unit at Al-Mouwassat and Al-Assad University Hospitals. This study included measurements of the IgG, IgA, IgM levels before and during the lymphoma course for one year, from 1/2021 to 12/2021.

Results: We included patients with decreased IgG, IgA, IgM levels prior to treatment and during the course of the treatment. In addition, a significant decrease in IgG (15, CI=95%, P=0.00). The decrease in IgG and IgA levels were not complicated with infections or deaths. but, it was complicated in IgM deficiency (P=0.006). However, these infections were accompanied by higher rate of hospital admissions and death (30 vs.18, 46.7%- 13.8%, P =0.02).

Conclusions: During the treatment period and subsequent monitoring after each evaluation period, there was an observed decrease of 19% in immunoglobulin IgG compared to baseline level. Also, there was decrease in IgA level and severe IgM deficiency during lymphoma period. Mortality and infections were not affected by IgA & IgG deficiency. But, The infections have been associated with IgM deficiency.

Keywords: Rituximab, Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Hypogammaglobulinemia, IgG.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and
Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department



Effect of Rituximab in Causing Hypogammaglobulinemia in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma

**Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate
subspecialized in Hematology**

Graduate student preparation
Mais Musleh

Supervisor
Prof. Dr. Abir Kaddar

2023