



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

دراسة العوامل الإنذارية في اللمفوما البائية الناضجة عند الأطفال

Study of prognostic factors in mature B lymphoma in children

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

إعداد الطالب :

د. ادهم شحاده

رئاسة الأستاذ :

أ.د. سمير سرور

بإشراف الأستاذ :

م.د. ماجد خضر

الفهرس

العنوان	رقم الصفحة
القسم النظري	٤
المقدمة	٥
لمفوما لاهودجكن	٥
مقدمة	٥
الحدوث والوبائيات	٦
الأسباب	٧
عوامل الخطورة	٧
التشريح المرضي	٨
التظاهرات السريرية	٨
المفوما البائية الناضجة	١٠
لمفوما بوركت	١٠
لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة	١٢
التشخيص التفريقي	١٢
الإجراءات التشخيصية	١٣
التشريح المرضي	١٤
الدراسة المناعية	١٦
تحديد المرحلة	١٦
التشخيص والمتابعة	١٧
العلاج	١٨
الإنذار	٢٣
النكس	٢٣

٢٥	الدراسة العملية
٢٦	أهداف البحث
٢٦	مكان و زمان الدراسة
٢٦	تصميم الدراسة
٢٦	مجموعة الدراسة
٢٧	طريقة الدراسة
٢٧	النتائج
٤٤	المناقشة
٤٥	الإستنتاج
٤٦	التوصيات
٤٧	الجداول الواردة في البحث
٤٨	الأشكال الواردة في البحث
٤٩	المراجع

القسم النظري

المقدمة :

تقسم اللمفومات عند الأطفال إلى قسمين : لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن تشكل هذه اللمفومات ثالث أشيع ورم بعد اللوكيميا وأورام الدماغ وتشكل ١٥% من كل أورام الأطفال تحت عمر العشرين سنة /1/ .

لمفوما لا هودجكن :

مقدمة (Introduction) :

تنشأ هذه الأورام من تكاثر خبيث للخلايا اللمفاوية ، وعلى الرغم من أن اللمفومات الخبيثة عموما تكون محصورة في النسيج اللمفاوي مثل العقد اللمفاوية ، لويحات باير والطحال ، إلا أن هذه اللمفومات يمكن أن نجدها في أماكن أخرى مثل نقي العظم . اللمفوما البدئية في الجملة العصبية المركزية والعظم نادرة /٢/ .

تضم مجموعة متنوعة من اللمفومات غير المصنفة ضمن تصنيف لمفوما هودجكن ، ولقد بات معروفا ومنذ سنوات عديدة بأن السير السريري للمفوما لاهودجكن عند الأطفال أشد عنفا من السير السريري للمفوما هودجكن .

حتى سبعينيات القرن الماضي أقل من ٢٠% من الأطفال المصابين بلمفوما لاهودجكن كانوا يبقون على قيد الحياة ، والغالبية العظمى كانوا يموتون خلال سنتين من بداية المرض ، عمليا المرضى الذين يبقون على قيد الحياة هم الذين لديهم لمفوما موضعة .

التطور في علاج لمفوما لاهودجكن عند الأطفال هو قصة من قصص النجاح الطبي الكثيرة التي أنجزت في العقدين الماضيين .

أدى التطور الكبير في علوم التشريح المرضي والمناعة والدراسات البيولوجية الجزيئية إلى فهم أكبر عن تشكل وتطور هذه اللمفومات وبالتالي السيطرة عليها وعلاجها .

حاليا في البلدان المتطورة ٨٠% من مرضى لمفوما لا هودجكن يمكن شفاؤهم حتى إذا كان مرضهم منتشر وذلك من خلال العلاجات الحديثة التي أصبحت متوفرة ، ومن الملاحظ بأن هذا التطور الكبير في شفاء هذا الورم لم تكن فقط ناجمة عن الأدوية الكيماوية الحديثة في العلاج ، وإنما أيضا نتيجة التطور في تدبير الحالات الإسعافية الورمية مثل تناذر الانحلال الورمي وتناذر إنضغاط النخاع الشوكي وغيرها الكثير /٣/ .

الحدوث (Incidence) و الوبائيات (Epidemiology) :

يختلف حدوث لمفوما لاهودجكن عند الأطفال حسب العمر وحسب المناطق الجغرافية ، في الولايات المتحدة الأمريكية و البلدان المتطورة تشكل اللmfومات الخبيثة (لمفوما لاهودجكن ولمفوما هودجكن) ١٥% من خباثات الطفولة وتأتي في المرتبة الثالثة بعد اللوكيميا وأورام الدماغ ، في أفريقيا الاستوائية تشكل اللmfومات ٥٠% من خباثات الطفولة وهذا يعود بشكل أساسي لكثرة حدوث لمفوما بوركت في هذه المناطق /٦/ .

يقدر الحدوث السنوي ب٧٥٠ - ٨٠٠ حالة عند الأطفال بأعمار أقل من ١٩ سنة في الولايات المتحدة الأمريكية .

تشكل ٨ - ١٠% من الخباثات عند الأطفال بأعمار ٥ - ١٩ سنة .

تشكل ٦٠% من لمفومات الأطفال والمراهقين .

الجنس : سيطرة مطلقة للذكور بشكل عام وذلك بنسبة ٢,٥:١ وتكون نسبة سيطرة الذكور ٣:١ في الأعمار بين ٥ - ١٤ سنة ، ثلاثة أرباع حالات لمفوما لاهودجكن تحت عمر ١٥ سنة تحدث عند الذكور .

تحسن الإنذار بشكل كبير في العقدين الأخيرين .

كانت نسبة الوفاة ٨٠% وعلى الأغلب خلال أول سنتين من المرض والبقيا كانت من الورم الموضع فقط.

أما حاليا نسبة البقيا ٨٠% حتى في المراحل المتقدمة.

أشيع من لمفوما هودجكن في الأعمار أقل من ١٠ سنوات ، ولكن في الأعمار أكثر من ١٠ سنوات تزداد نسبة حدوث لمفوما هودجكن لتصبح ضعفي نسبة حدوث لمفوما لاهودجكن .

لمفوما هودجكن أشيع في الأعمار بين ١٥ و ١٩ سنة .

لمفوما لاهودجكن غير شائعة تحت عمر ٥ سنوات حيث تشكل في هذه الفئة العمرية ما نسبته ٣% من خباثات الطفولة ، ثم تزداد نسبة الحدوث بشكل ثابت تقريبا لتشكل لمفوما لاهودجكن ما نسبته ٨-٩% من خباثات الطفولة في الأعمار أكثر من ١٠ سنوات /٢/ .

يختلف عمر الحدوث أيضا حسب النمط النسيجي للمفوما لاهودجكن كما يلي :

لمفوما بوركيت (٥-١٥) سنة ، لمفو بلاستيك لمفوما (كل الأعمار) ، DLBL

+ (Diffuse Large B Cell Lymphoma)

ALCL (Anaplastic Large Cell Lymphoma) أشيع في الأعمار الأكبر والمراهقين.

الأسباب (Etiologies) :

السبب الحقيقي لحدوث لمفوما لاهودجكن غير معروف ، وقد فشلت التجارب التي تهدف إلى تحديد

الأسباب قبل وبعد الولادة على حد سواء .

عوامل الخطورة (Risk Factors) :

1 . استخدام المبيدات الحشرية يزيد خطورة الإصابة دون تحديد مادة مسؤولة بذاتها.

٢ . التعرض للأدوية مثل : Infiliximab - Diphenylhydantoin - مثبطات المناعة بعد

زرع النقي أو الأعضاء الصلبة .

٣ . أعواز المناعة الخلقية والمكتسبة.

العوز المناعي يزيد خطورة تطور الللمفوما ١٠٠ ضعف .

الأعواز المناعية مثل : داء بروتون - رنح توسع الأوعية الشعرية الوراثي - تناذر ويسكوت ألدريش

.

٤ . هناك ترابط وثيق بين EBV و لمفوما بوركيت خاصة في إفريقيا قد يكون بسبب المناخ و

الأمطار الغزيرة والحرارة فوق ٦٠ .

٥ . التعرض للأشعة : استخدام الأشعة المؤينة أو بعد تشعيع داء هودجكن مثلا /٢/ .

التشريح المرضي (Pathology) :

نسبة التوارد	نمط اللمفوما
	الخباثات اللمفاوية البدائية غير الناضجة
١٥ - ٢٠ %	لمفوبلاستيك لمفوما التائية
٣ %	لمفوبلاستيك لمفوما البائية
	اللمفومات البائية الناضجة
٣٥ - ٤٠ %	لمفوما بوركيت
١٥ - ٢٠ %	لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة
١ - ٢ %	لمفوما الخلايا البائية في المنصف
نادرة	اللمفوما الجريبية عند الأطفال
نادرة	لمفوما المنطقة الهامشية العقدية عند الأطفال
	اللمفومات التائية الناضجة
١٥ - ٢٠ %	لمفوما الخلايا الكبيرة الكشمية إيجابية ALK
نادرة	لمفوما الخلايا التائية المحيطية (NOS)

الجدول (١) : أنماط لمفوما لاهودجكن حسب منظمة الصحة العالمية (WHO)

التظاهرات السريرية (Clinical Manifestations) :

٧٠ % من الأطفال يأتون بمرحلة سريرية متقدمة مع وجود إصابة في نقي العظم أو الجملة العصبية المركزية .

الأعراض والعلامات حسب التوضع :

البطن (٣٥ %) :

تتواجد في هذه المنطقة بشكل خاص اللمفوما البائية الناضجة (BL) ، DLBC في منطقة الدقاق والأعور - الزائدة الدودية - الكولون الصاعد - مناطق أخرى .
من الأعراض والعلامات نذكر : الألم البطني - كبر حجم البطن - غثيان - إقياء - تبدلات في عادات التغوط - إنغلاف الأمعاء (اللمفوما أشيع مسبب للانغلاف في الأعمار فوق الست سنوات) - الحبن - التهاب البريتوان - ضخامة كبد وطحال - يرقان ركودي /٨/ .



الصورة (١): لمفوما بوركت في الدقاق النهائي ، علامة الكعكة المقلية (doughnut sign)

الرأس والعنق (١٣ %) :

ضخامة عقد رقبية - ضخامة الغدة النكفية - تورم الفك - ضخامة اللوزة الحنكية - انسداد الأنف - سيلان الأنف - نقص سمع - شلول أعصاب قحفية .

المنصف (٢٥ %) :

قد يسبب تناذر الأجوف العلوي SMS (وذمة الرأس والعنق - دوخة - صداع - غشي - تبدل الحالة العقلية - عسرة تنفسية - عسرة بلع) .

المفوما الأشيع في هذا المكان هي لمفوبلاستك لمفوما (LL) وبدرجة أقل شيوعا للمفوما البائية الناضجة (BL - DLBCL) .

قد تسبب للمفوما في هذا التوضع انصباب جنب (بآلية ضغط الأوعية اللمفاوية المجاورة أو بالارتشاح المباشر إلى الجنب) - انصباب تامور /١/ .

نقي العظم :

لمفوبلاستك لمفوما و لمفوما بوركت ذات ميل للانتشار إلى نقي العظم .

في حال وجود أرومات في النقي بنسبة أكثر من ٢٥ % من خلوية النقي نقول بوجود لوكيميا

لمفوما بوركت مع وجود إصابة نقي العظم يسيء للإنذار بشكل واضح .

الأعراض هنا بشكل أساسي هي : ترفع حروري - شحوب - نزوف /١/ .

المفوما البائية الناضجة :

تتضمن المفومات البائية الناضجة عند الأطفال مجموعتين كبيرتين :

١ . لمفوما بوركت BL (Burkitt Lymphoma) :

هي أشيع أنماط لمفوما لاهودجكن وتميل للحدوث بين عمر ٥ و ١٥ سنة .

شائعة نسبيا عند الأطفال حيث تشكل ٤٠% من لمفوما لاهودجكن /١/ .

الاضطرابات المورثية تشمل :

- ٨٠% من الحالات t(8-14).
- ١٥% من الحالات t(2-8).
- ٥% من الحالات t(8-22).
- أكثر من نصف المرضى لديهم شذوذات صبغية أخرى مثل del 13q – del 6q

تم تقسيم هذه المفوما إلى قسمين أساسيين يختلفان عن بعضهما من حيث التظاهرات

السريية والتوزع الجغرافي /٧،٨،٩/ :

١- لمفوما بوركت الوبائية (Endemic):

- تنتشر في إفريقيا الاستوائية ، غينيا الجديدة ، تركيا وحول نهر الأمازون في البرازيل
- الحدوث السنوي ١٠ لكل ١٠٠ ألف نسمة
- العمر عند الإصابة يتراوح بين ٥ و ١٠ سنوات
- إصابة الذكور أكثر من إصابة الإناث
- مواقع الإصابة الأكثر شيوعا في الجسم : الفك ، البطن ، الجهاز العصبي المركزي ، السائل الدماغي الشوكي
- تم كشف DNA لحمة داء وحيدات النوى الخمجي EBV في الخلايا الورمية بنسبة ٩٥ %

٢- لمفوما بوركت الفرادية (Sporadic) :

- تنتشر في أمريكا الشمالية و أوروبا
- الحدوث السنوي ٠,٢ لكل ١٠٠ ألف نسمة
- العمر عند الإصابة يتراوح بين ٦ و ١٢ سنة
- إصابة الذكور أكثر من الإناث
- مواقع الإصابة الأكثر شيوعا البطن ، نقي العظم ، العقد اللمفاوية ، المبيضين
- تم كشف EBV DNA في الخلايا الورمية بنسبة ١٥ % .

الخصائص	بوركت الوبائية	بوركت الفرادية
الانتشار	أفريقيا	حول العالم
أكثر البلدان التي ينتشر فيها الورم	أفريقيا الإستوائية - غينيا الجديدة - البرازيل حول الأمازون - تركيا	أمريكا الشمالية - أوروبا
الأعمار المصابة	٥ - ١٠ سنوات ذروة الحدوث بعمر ٧ سنوات	٦ - ١٢ سنة ذروة الحدوث بعمر ١١ سنة
الجنس	الذكور < الإناث	الذكور < الإناث
الحدوث السنوي	١٠ لكل مئة ألف نسمة	٠,٢ لكل مئة ألف نسمة
أشيع أماكن الورم	الفك - البطن - الجملة العصبية المركزية - السائل الدماغي الشوكي	البطن - نقي العظم - العقد اللمفاوية - المبيض
التشريح المرضي	نموذج السماء ذات النجوم Starry-sky-pattern	مشابه للوبائية
التلوينات المناعية	، usually IgM، CD20+ BCL2-، k or λ CD10+	CD10+، usually IgM، k or BCL2-، λ CD10+
نسبة تواجد جينوم EBV في الخلايا الورمية	٩٥ %	٥ %
Presence of t(8;14)، t(2;8)، or t(8;22)	موجود	موجود

الجدول (٢) : مقارنة بين لمفوما بوركت الوبائية والفرادية

٢ . لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (Diffuse Large B-Cell : DLBCL(Lymphoma

تشكل ٢٠ % من لمفوما لاهودجكن /١/ .

أشيع لمفومات العظام البدئية التي يمكن لها أن تصيب العظم /٣/ .

عادة لا يصيب نقي العظم والجملة العصبية المركزية.

يصيب عادة العقد اللمفية والعظام و قد يصيب خارج العقد عند المثبتين مناعيا قد يصيب الكليتين.

إصابة الدماغ نادرة .

هناك عدد من الأشكال ل DLBCL التي تشترك بسيرها السريري الغازي وهي /٣/ :

- Centroblastic
- Immunoblastic
- Anaplastic
- T Cell / Histiocyte Rich
- هناك طيف واسع من المظاهر السريرية أكثر مما هو موجود في لمفوما بوركت
- تصيب مواقع متعددة مثل : السبيل الهضمي ، البطن ، منطقة الرأس والعنق ، المنصف حيث قد تتظاهر ككتلة منصفية بدئية على حساب غدة التيموس
- المرض غازي في موضعه حيث يمكن أن ينتشر بالتجاور إلى التامور والرئتين وغالبا ما يترافق مع متلازمة الوريد الأجوف العلوي ، و تعتبر الكليتين من المواقع التي يمكن أن تصاب أيضا خارج الصدر .

التشخيص التفريقي /١٢/ :

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| ١ . لمفوما هودجكن . | ٦ . التهاب الزائدة الدودية . |
| ٢ . انغلاف الأمعاء . | ٧ . داء وحيدات النوى الخمجي . |
| ٣ . الأدوية اللمفاوية التكاثرية . | ٨ . الساركويد . |
| ٤ . ابيضاض لمفاوي حاد . | ٩ . التدرن . |
| ٥ . ابيضاض نقوي مزمن . | ١٠ . ورم ويلمز . |

الإجراءات التشخيصية / ١٣، ١٤ :

١ . الدراسة المخبرية :

- تعداد دموي كامل (CBC) يشمل الكريات البيض والخضاب والصفائح لتقييم إصابة نقي العظم ، وتحديد إمكانية حاجة المريض لنقل أحد المشتقات الدموية مثل الكريات الحمر المركزة أو الصفائح .
- زمن البروثرومبين (PT) ، زمن الثرومبوبلاستين الجزئي الفعال (PTT) ، الفيبروجين ، D-dimer في حال وجود ترفع حروري أو عند الشك بوجود إنتان .
- زرع الدم والبول في حال وجود ترفع حروري خاصة عند وجود نقص عدلات .
- تقييم الوظيفة الكبدية والكلى ، شوارد المصل لإمكانية ترافق الورم مع تناذر الانحلال الورمي :
- البوتاسيوم ، البولة ، الكرياتينين ، حمض البول ، لاكتات ديهيدروجيناز (LDH) ، البيليروبين ، الألبومين ، البروتين الكلي ، أسبارتات أمينو ترانسفيراز (AST) ، ألانين أمينو ترانسفيراز (ALT) ، الكالسيوم ، المغنيزيوم / ١١ .

٢ . الدراسة الشعاعية :

- صورة صدر بسيطة (CXR) :

بالوضعين أمامي خلفي وجانبية لتقييم وجود كتلة منصفية ، الطرق الهوائية ، آفات في البرانشيم الرئوي أو ذات رئة مرافقة .

- التصوير بالأمواج فوق الصوتية :

أهمية التصوير في كشف الكتل البطنية و تصوير الجهاز البولي لتقييم حجم الكليتين و نفوذية الطرق البولية ، تصوير الأعضاء الحشوية الأخرى مثل الكبد والطحال ، تصوير الخصيتين عند الشك بوجود ارتشاح خصوي .

تصوير القلب لوضع قيمة قاعدية قبل تطبيق الأدوية الكيماوية التي قد تسبب اعتلال عضلة قلبية مثل الأنتراسيكلينات / ١٣ .

- التصوير الطبقي المحوري (CT scan) :

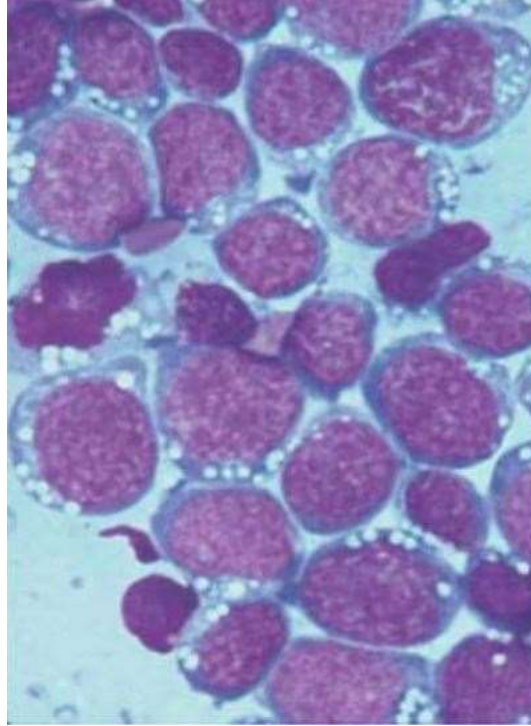
تصوير الصدر والبطن والحوض لوضع المرحلة السريرية .

- ومضان العظام .

التشريح المرضي /٣/ :

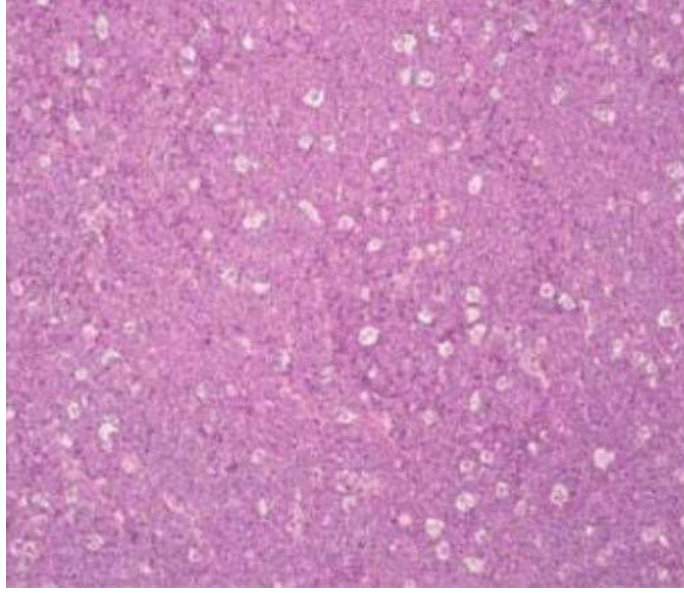
١ . لمفوما بوركت :

من الناحية الشكلية توصف BL على أنها مجموعة خلايا متجانسة من خلايا دائرية إلى بيضوية وضمن النواة مجموعة نويات مسيطرة أسسة ، مع كمية متوسطة من سيتوبلازما أسسة والتي تظهر فجوات بسبب قطيرات الدسم



الصورة (٢) : خلايا بوركت كما تبدو تحت المجهر الضوئي

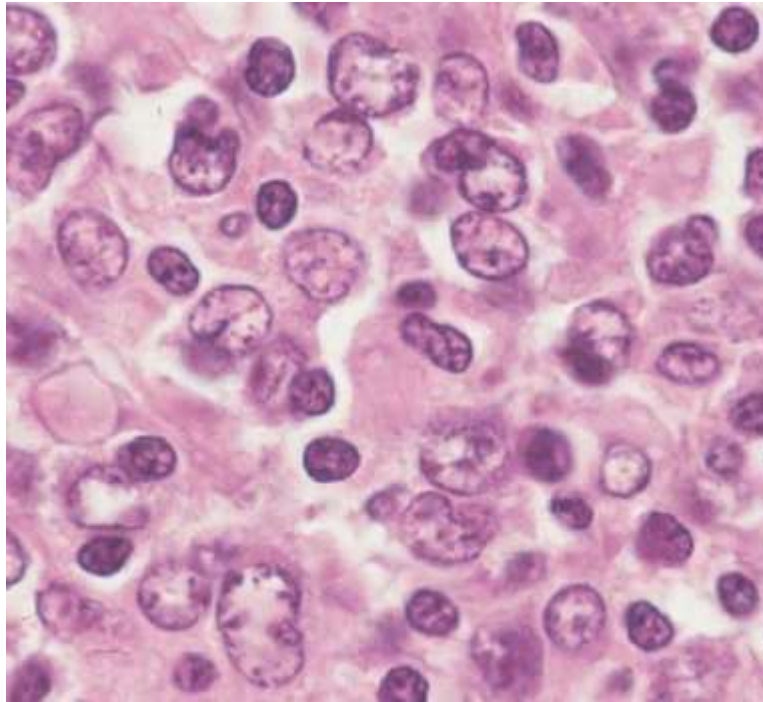
هذه اللمفوما تملك فعالية انقسامية شديدة جدا ، ومقاطع النسيج الورمي ستظهر غالبا مظهر السماء المرقطة بالنجوم (Starry-Sky) الذي ينجم عن وجود خلايا الماكروفاج المرتكسة المنتشرة ضمن نسيج الخلايا اللمفاوية الورمي .



الصورة (٣) : مظهر السماء المرقطة بالنجوم

٢ . لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة :

تتصف هذه الخلايا اللمفاوية الخبيثة بحجمها الكبير ونواتها التي تقيس على الأقل ضعف حجم نواة الخلايا اللمفاوية الطبيعية الصغيرة ، أما السيتوبلازما فتتملك مظاهر مختلفة بدءاً من الشحوب وحتى المظهر الحبيبي ، وكمية السيتوبلازما في هذه الخلايا تكون أكبر بشكل واضح من كميتها في خلايا لمفوما بوركت .



الصورة (٤) : لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة

الدراسة المناعية / ٣ / :

١ . لمفوما بوركت :

يظهر التتميط المناعي للمفوما بوركت تكاثر خلايا بائية ناضجة حيث يوجد على سطحها الواسمات

التالية : CD10.CD19.CD20.CD22 وسلبية TDT

وعادة تكون إيجابية سلاسل IGM الخفيفة والثقيلة.

وتظهر إيجابية Ki67-Mib في ٩٩% من الخلايا المشاهدة.

٢ . لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة :

تتميز هذه المفوما عن لمفوما بوركت بإيجابية CD30 في بعض الأحيان .

DLBCL تملك مستويات عالية للواسمات الموجودة في خلايا المركز الإنتاشي للعقد اللمفاوية مثل

CD10 – BCL6 في (٨٠-٥٠) %.

إيجابي (CD 19 – 20 – 22) – CD79a .

معدل انقسام عالي Ki67-MIB1 إيجابي في ٩٠% من الخلايا المشاهدة.

تتواجد واسمات المركز النتوج CD10 – BCL6 في (٨٠-٥٠) % عند الأطفال .

يتواجد CD10 في نصف الحالات تقريبا .

BCL2 نادر التواجد .

تحديد المرحلة STAGING :

- يبدو تصنيف AnnArbor المرحلي عند الأطفال المصابين ب NHL عديم الفائدة لكون

المرض الممتد خارج العقد شائع جدا بعكس مرضى لمفوما هودجكن / ١٠ / .

- ولذلك يعتمد التصنيف حاليا على St.Jude children Research Hospital كما

يلي / ١٠ / :

- المرحلة ١ : ورم وحيد (خارج عقدي) أو موقع تشريحي واحد (عقدي) مع استبعاد

إصابة الصدر أو البطن .

- المرحلة ٢ : ورم وحيد (خارج عقدي) مع إصابة عقدية مجاورة - إصابة منطقتين

عقديتين أو أكثر على جانب واحد من الحجاب الحاجز - ورمين مفردين (خارج عقدي)

مع أو بدون إصابة عقدية مجاورة على جانب واحد من الحجاب الحاجز - ورم على

مستوى السبيل المعدي المعوي قابل للاستئصال عادة في المنطقة الدقاقية الأعورية مع أو بدون إصابة العقد المساريقية المجاورة .

- **المرحلة ٣ :** ورمين مفردين (خارج عقدي) على جانبي الحجاب الحاجز - إصابة منطقتين عقديتين أو أكثر على جانبي الحجاب الحاجز - جميع الأورام الصدرية البدئية (منصف - جنب - تيموس) - جميع أورام البطن البدئية المنتشرة - جميع الأورام جانب النخاع الشوكي أو فوق الجافية .

- **المرحلة ٤ :** أي مما سبق مع إصابة الجهاز العصبي المركزي و/أو نقي العظم .

التشخيص والمتابعة :

- يجب أخذ عينات من أي انصباب موجود (الجنب - التامور - البريتوان) مع إجراء بزل وخزعة نقي عظم ثنائية الجانب ودراسة شعاعية ، مناعية ، وراثية /١٤،١٥/ .
- فحص سائل الحبن عند مرضى لمفوما بوركت قد يشخص المرض دون الحاجة للتدخل على الورم الأساسي /١٤،١٥/ .
- إجراء مسح ومضاني عظمي روتيني مازال أمر خلافي على الرغم من أن الصور الوظيفية مثل المسح بالغاليوم أو ال PET Scan عادة مايجرى في بداية التشخيص /١٤/ .
- يجب الانتباه إلى أن إعطاء البريدنيزون لمدة أكثر من ٤٨ ساعة (بجرعة تتراوح بين ٤٠ و ٦٠ ملغ لكل متر مربع من سطح الجسم في اليوم) قد يؤدي إلى تحسن سريع وزوال الكتلة وإمكانية ضياع التشخيص ، وكذلك إضاعة تشخيص إصابة الجملة العصبية المركزية /١٤،١٥/ .

- إجراء بزل CSF وتحاليل مصلية كاملة وإمكانية إجراء خزعات.
- في BL،LL يوجد خطر لمتلازمة الانحلال الورمي لذلك يجب مراقبة الشوارد بدقة والانتباه إلى الإمهارة والقلونة .
- دور الجراحة في NHL محدود بالخزعات التشخيصية - اختلاطات العلاج - إجراء CV - الانغلاف اللغائفي الأعوري في لمفوما بوركت باستئصال قطعة من الأمعاء مع المساريقا .

العلاج :

- تاريخيا كان السيكلوفوسفاميد هو الدواء الوحيد الفعال في علاج لمفوما بوركت عند الأطفال الأفارقة /١٧/ .
- المرضى الذين لديهم إصابة في الوجه (مرحلة مبكرة) يحصلون على هجوع مديد مع جرعة سيكلوفوسفاميد وحيدة أو متعددة ، بينما غالبية مرضى أورام البطن ينكسون بمرض منتشر و إصابة للجذلة العصبية المركزية .
- مشاركة السيكلوفوسفاميد مع الفنكريستين والميتوتركسات أو الأراستين ترافق مع معدلات أعلى للهجوع والشفاء مقارنة مع استخدام دواء وحيد /١٧/ .
- تم إجراء دراسة على ٨٣ حالة جديدة مشخصة وبعمر وسطي ٨,٨٤ سنة بمراحل متقدمة ٣ و ٤ وكانت النتائج كالتالي /٢٢/ :
- وفاة ٤ مرضى أثناء العلاج الهجومي (Induction) بسبب الانحلال الورمي والإنتانات ، وفاة مريضين بسبب مقاومة الورم على العلاج ، الهجوع التام حدث عند ٧٧ مريض (٩٢,٨ %) وبمتابعة هؤلاء حدث النكس عند مريضين بعد شهر و ٣ أشهر على التوالي .
- تعطى عوامل النمو مثل النيوجين (G-CSF) في بعض البروتوكولات العلاجية لتسريع إعادة نقي العظم لوضعه الطبيعي .
- نظرا لكون هذا الورم سريع الانقسام والنمو فقد أشارت معظم الأبحاث والدراسات إلى ضرورة البدء بالعلاج الكيماوي بأسرع وقت ممكن /١٣/ .
- وقاية الجذلة العصبية المركزية تتضمن جرعات العلاج الكيماوي الجهازية والتي تنفذ عبر الحاجز الوعائي الدماغي (جرعات عالية من الميتوتركسات والأراستين) مع حقن جرعات كيماوية ضمن السائل الدماغي الشوكي .
- يميل النكس للحدوث باكرا خلال سنتين من التشخيص ، الغالبية ينكسون خلال الأشهر الأولى بعد إنتهاء العلاج الكيماوي ، وتشكل المقاومة على الأدوية العائق الأكبر أمام نجاح العلاج .
- معدل البقيا بعد النكس لا يتجاوز ٢٠ % .
- زرع نقي العظم الذاتي أو الغيري يعطي فرصة نجاة أكبر بعد النكس .

- الاستجابة على العلاج التمهيدي يلعب دورا هاما في التنبؤ بنجاح العلاج و يكون الورم غير مقاوم على الأدوية المستخدمة في العلاج الكيماوي /٢٠/ .
- الدراسات الأخيرة أظهرت الأمان والفعالية من إضافة ال anti CD20 المعروف بال Rituximab إلى أدوية بروتوكول ICE لتحسين إنذار المرضى الناكسين /٢٠/ .

العلاج الكيماوي للمفوما البائية الناضجة /٢٠/ :

تم تقسيم المرضى إلى مجموعات خطورة حسب تصنيف BNHL (FAB-LMB):

المجموعة A (منخفض الخطورة) :

المرحلة ١ : استئصال كامل الكتلة

المرحلة ٢ : استئصال كامل الكتلة في البطن

المجموعة B (متوسط الخطورة) :

كل المرضى غير A و C

استئصال كتلة غير كامل بصرف النظر عن المرحلة

المرحلة ٣

المرحلة ٤ : لا يوجد إصابة للجذلة العصبية المركزية - نقي مشغول بأقل من ٢٥ % أورومات .

المجموعة C :

إصابة الجذلة العصبية المركزية - نقي مشغول بأكثر من ٢٥ % أورومات .

Strategy	Stage	Therapy course
1	I, II-resected	v A B A
2	II-not resected, III	v A B A B A B
3	IV or multiple bone involvement	v AA BB CC AA BB CC

الخطط العلاجية حسب مجموعات الخطورة :

المجموعة A :

• استئصال كامل Stage I أو ورم بطني Stage II .

يعطى المرضى الكورس العلاجي التمهيدي (V) لمدة خمسة أيام :

Cytoreductive Phase (course V)

Prednisone (orally/IV)	30 mg/m ²	1-5
Cyclophosphamide (IV)	200 mg/m ²	1-5

ثم كورسين (A) مع كورس (B) بينهما :

Course A

Dexamethasone (orally)	10 mg/m ²	1-5
Ifosfamide (1 hour infusion)	800 mg/m ²	1-5
Methotrexate (24 hour infusion) ^a	500 mg/m ²	1
Methotrexate (IT) ^b	12 mg ^b	1
Cytarabine (IT) ^b	30 mg ^b	1
Prednisolone (IT) ^b	10 mg ^b	1
Cytarabine (1 hour infusion)	150 mg/m ² q12h	4, 5
Etoposide (1 hour infusion)	100 mg/m ²	4, 5

Course B

Dexamethasone (orally)	10 mg/m ²	1-5
Cyclophosphamide (1 hour infusion)	200 mg/m ²	1-5
Methotrexate (24 hour infusion) ^a	500 mg/m ²	1
Methotrexate (IT) ^b	12 mg ^b	1
Cytarabine (IT) ^b	30 mg ^b	1
Prednisolone (IT) ^b	10 mg ^b	1
Doxorubicin (1 hour infusion)	25 mg/m ²	4, 5

المجموعة B :

• ورم مستأصل بشكل غير تام Stage I .

- ورم بطني Stagell (ماعدا المستأصل بشكل تام).
 - Stage III.
 - Stage IV بدون إصابة الجملة العصبية - نقي مصاب بأقل من ٢٥ % أرومات.
- يعطى المرضى الكورس العلاجي التمهيدي (V) ثم ثلاث كورسات (A) و ثلاث كورسات (B) بالتناوب .

المجموعة C :

* وجود أكثر من ٢٥% أرومات في بزل النقي.

*** إصابة في الجملة العصبية تتضمن واحد ممايلي :**

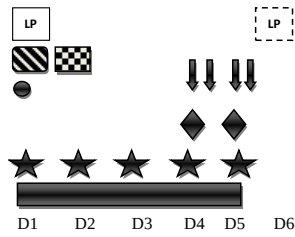
- وجود أي أرومات في CSF.
- شلול أعصاب قحفية غير مفسر.
- انضغاط نخاع شوكي.
- مرض جانب السحايا.
- كتلة داخل الدماغ.

يعطى المرضى الكورس العلاجي التمهيدي (V) ثم كورس علاجي (AA) يليه (BB) و (CC) وتكرر هذه الكورسات الثلاث مرتين ليصبح العدد الإجمالي ستة أشواط .
وفيما يلي الأشواط العلاجية بالتفصيل :

BFM-NHL COP خطة

D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
	PDN	60	mg/m ²	PO or IV(BID)		D1 >> D7	
	VCR	1	mg/m ²	IV (max dose 2 mg)	D1		
	CP	300	mg/m ²	IVC/1 h with Mesna	D1		
	Lumbar Punction	+ ITh (see the table)					

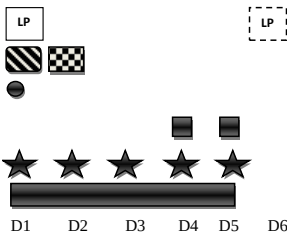
BFM-NHL Block AA خطة



	Dexa	10	mg/m ²	PO or IV(BID)
	VCR	1.5	mg/m ²	IV (max dose 2 mg)
	VP 16	150	mg/m ²	IVL/1h
	CP	200	mg/m ²	IVC/1 h with Mesna
	ARA-c	500	mg/m ²	/IVL/ 3 h
	MTX	1000	mg/m ²	IVC/24h with Leucovorine
	Lumbar Ponction	+ ITh (see the table)		
	Leucovorine	30	mg/m ²	at H42,48,54 of MTX

ITh	<1y	1-2 y	2-3 y	>3 y
MTX	6 mg	8 mg	10mg	12mg
Ara -c	15mg	20mg	25mg	30mg
PDN	4mg	6mg	8mg	10mg

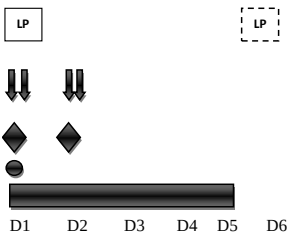
BFM-NHL Block BB خطة



	Dexa	10	mg/m ²	PO or IV(BID)
	VCR	1.5	mg/m ²	IV (max dose 2 mg)
	Adriamycin	25	mg/m ²	IVL/1h
	CP	200	mg/m ²	IVC/1 h with Mesna
	MTX	1000	mg/m ²	IVC/24h with Leucovorine

ITh	<1y	1-2 y	2-3 y	>3 y
MTX	6 mg	8 mg	10mg	12mg
Ara -c	15mg	20mg	25mg	30mg
PDN	4mg	6mg	8mg	10mg

BFM-NHL Block CC خطة



	Dexa	10	mg/m ²	PO or IV(BID)
	VCR	1.5	mg/m ²	IV (max dose 2 mg)
	VP 16	150	mg/m ²	IVL/1h
	ARA-c	1000	mg/m ²	/IVL/ 3 h
	Lumbar Ponction	+ ITh (see the table)		

ITh	<1y	1-2 y	2-3 y	>3 y
MTX	6 mg	8 mg	10mg	12mg
Ara -c	15mg	20mg	25mg	30mg
PDN	4mg	6mg	8mg	10mg

العلاج الشعاعي / ٢٠ / :

هناك استطببات محددة يمكن إجمالها بالاختلاطات المهددة للحياة (تتأثر انضغاط الأجوف العلوي - تتأثر انضغاط النخاع الشوكي) و الحالات غير المستجيبة على العلاج الكيماوي وكذلك الإصابة السحائية .

العلاج الجراحي :

للجراحة استطببات محدودة .

يمكن أن تستطب إذا كان هناك إمكانية للاستئصال الكامل ودون أن يحدث ذلك تشوهات أو إنتشار للورم وكمثال على ذلك الاستئصال الجراحي الكامل لورم موضع في الأمعاء .
لا تستطب الجراحة في حال وجود لمفوما ذات انتشار واسع .

الإنذار / ٢١ / :

العوامل التي تترافق مع إنذار جيد :

١ . الورم الموضع (المرحلة ١ و ٢) .

٢ . قيمة LDH المنخفضة (أقل من ٥٠٠ أو أقل من ضعف القيمة الطبيعية) .

العوامل التي تسيئ للإنذار هي :

١ . ارتفاع قيمة LDH المصلي أكثر من ٥٠٠ أو أكثر من ضعف الحد الأعلى للطبيعي .

٢ . الإصابة المشتركة لنقي العظم والجملة العصبية المركزية .

٣ . الإستجابة السيئة على العلاج التمهيدي .

٤ . اللمفوما البائية المنصفية .

٥ . المرحلة السريرية المتقدمة .

النكس (Relapse) / ٢١ / :

عند حدوث النكس فإن ذلك يشير إلى سوء الإنذار بصرف النظر عن مكان النكس ، نوع النسيج الورمي ، العوامل الإنذارية الأساسية قبل البدء بالعلاج ، المعالجة البدئية أو توقيت تشخيص النكس .

لذلك كان استخدام الأدوية الأكثر فعالية أمر أساسي ، هدف علاج النكس في البداية هو تحقيق الهجوع ، يمكن الإعتماد على الأدوية الكيماوية التالية : الإيفوسفاميد ، الكاربوبلاتين ، الإيتوبوسيد .

إن إضافة الريتوكسيماب (Anti-CD20) قد يساهم في تحقيق الهجوع .
بعد تحقيق الهجوع التام أو الإستجابة الجزئية الجيدة ، يستطب إجراء زرع نقي العظم الذاتي.
المرضى الذين يحدث لديهم نكس للمرة الثانية قد يستفيدون من العلاجات البديلة مثل الفينبلاستين أو حمض السيس ريتينويك مع أو بدون ألفا أنترفيرون /٢١/ .
بعض الخبراء يقولون بأن إجراء زرع نقي العظم الخيفي أفضل من زرع نقي العظم الذاتي في تحقيق الهجوع حيث أن البقيا في الخيفي ٢٤-٦٨% وفي الذاتي ٢٢-٤٦% ، ولكن الخطورة المتزايدة من داء الطعم ضد الثوي تجعل من زرع نقي العظم الذاتي أكثر تفضيلا على الغيري .
يمكن إجراء تشيع كامل الجسم مع استخدام الإيتوبوسيد و السيكلوفوسفاميد قبل إجراء زرع نقي العظم /٢١/ .
بعد إجراء زرع نقي العظم يمكن استخدام الإنترلوكين-٢ لإنقااص معدل النكس /٢١/ .