الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كلية الصيدلة

مشروع تخرج بعنوان

Non-Hodgkin Lymphoma

الورم اللمفاوي غير هودجكن

إعداد الطلاب

احمد محمد مكرم الموشلي شذا رضوان الظاهر

منار الكنج

إشراف الأستاذ الدكتور

عماد أبو خميس

1438هـ/2017

قائمة الجداول :

اسم الجدول	رقم الصفحة
جدول رقم (1) يوضح مشعر الانذار العالمي ونقاط الخطورة	36
جدول رقم (2) يوضح مشعر الانذار العالمي المعدل حسب العمر ونقاط الخطورة	37

قائمة الاشكال :

عنوان الشكل	رقم الصفحة
شكل (1)تصنيف اللمفوما عموما	8
شكل(2)صورة لـورم بوركيت	10
شكل(3)بوركيت ضمن نقي العظم	11
شكل(4) يوضح نسب انتشار NHL بأنماطها الفرعية	13
شكل(5)ارتفاع الاصابة بـNHL مع ازدياد العمر	14
شكل (6)مراحل NHL	21
شكل(7)تصنيف ANN ARBOR	21
شكل(8)شفاء الخلايا بعد استعمال ديكلورواسيتات	32
شكل (9)انماط المعالجات المختلفة	34
شكل (10)اختصارات المعالجات واسماءها	35
شكل(11)الاستجابة الكاملة لأمراة مسنة بعد العلاج	42
شكل (12)استجابة جزئية لرجل مسن بعد العلاج	44

قائمة الاختصارات :

NHL	Non-Hodgkin Lymphoma
EBV	Epstein-Barr Virus
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
DCA	Dichloroacetate
LDH	Lactate dehydrogenase
IPI	The International Prognostic Index
PMBCL	Primary Mediastinal B Cell Lymphoma
TFL	transformed follicular lymphoma
FL	follicular lymphoma
CT	Computed tomography
FDG/PET	Fluorodeoxyglucose positron emission tomography
PCR	Polymerase chain reaction
PDH	Pyruvate dehydrogenase
PDK	Pyruvate dehydrogenase kinase
CLL	Chronic lymphocytic leukima
ALK	Anaplastic lymphoma kinase

فهرس المحتويات

i. مبررات البحث 7
ii. هدف البحث 7
iii. مقدمة.....7
iv. تعريف الورم اللمفاوي غير هودجكن.....8
iv. 1-ليمفوما الخلايا البائية 8
أ- DLBCL.....9
ب- PMBCL.....9
ت- TFL.....9
ث- FL.....9
ج- بوركيت ليمفوما.....9-10
iv. 2-ليمفوما الخلايا التائية.....11
أ- ليمفوما الخلايا البائية 11
ب- ليمفوما الخلايا التائية.....12-13
ت- الأنماط الفرعية :عدوانية – خاملة.....14
v. عوامل الخطورة.....14
أ- العمر.....14
ب- العدوى الفيروسية والجرثومية.....14
ت- ضعف الجهاز المناعي.....15
ث- التعرض للمواد الكيماوية ودراسة تقيم العمل المهني عند الايرانيين.....15
ج- القصة العائلية..... 16
vi. العلامات والاعراض 17
vii. التشخيص.....18
أ- الخزعة 18
viii. تحديد المرحلة المرضية 18

أ -الفحص الفيزيائي الطبي والاختبارات التصويرية..... 18

ب -فحوصات الدم والنخاع..... 19

ix. مراحل وفئات NHL.....20
x. مضاعفات NHL.....22
أ- السكري –القدم السكرية.....22
ب- التهابات معممة.....22
ت- أمراض هضمية.....22
xi. العلاج.....23
xi. 1-العلاج الكيماوي.....23
xi. 1-أ التأثيرات الجانبية للعلاج الكيماوي 23
xi. 2 العلاج بالأشعة 24
xi. 2- أ التأثيرات الجانبية للمعالجة بالأشعة القصيرة الأمد.25
xi. 2-ب التأثيرات الجانبية للمعالجة بالأشعة الطويلة الأمد.25
xi. 3 المعالجة النوعية 25-26
xi. 4 الجراحة 27
xi. 4- أ التأثيرات الجانبية للجراحة 28
xi. 5 نقل وزرع الخلايا الجذعية 28
xi. 5-أ نقل وزرع الخلايا الجذعية من خلايا المريض نفسه 28
xi. 5-ب نقل وزرع الخلايا الجذعية من خلايا متبرع.....29
xi. 5-ت التأثيرات الجانبية ل نقل وزرع الخلايا الجذعية .. 30
xi. 6 المراقبة والانتظار.....30
xi. 7 طرق تكميلية واخرى بديلة.....30
xi. 8 ادوية جديدة ومنها.....30
أ- دي كلورو اسيتات..... 31-32
ب- KTE19.....33-34
xii. مرحلة ما بعد العلاج وخصوصا عند الاطفال.....35
xii. 1 متابعة الفحوصات الطبية.....35
xii. 2 قضايا اجتماعية ونفسية..... 35

xii. 3 المخاوف الناشئة بعد المعالجة 36
xii. 4 التأثيرات المتأخرة بعد المعالجة.....36
xii. 5 بقاء تقارير المعالجة.....37
xiii. مشعر الإنذار العالم.....37-38
xiv. النموذج التنبؤي ل NHL.....38-39
xv. معيار استجابة الليمفوما..... 40
xv. أ استجابة كاملة 41
xv. ب استجابة جزئية.....42-43
xvi. الخلاصة.....44-45
xvii. المراجع.....45- 46

i. **مبررات البحث** : دراسة مظاهر المرض السريرية والمخبرية وحسم التشخيص بالخزعة على وجه الخصوص

ii. **هدف البحث :**

أ- تقديم معلومات عن المرض واسبابه

ب-تقديم معلومات عن اهمية التشخيص الدقيق للوصول للعلاج الأنسب

ث- تشجيع المريض على أخذ دوره بالاضطلاع عن مرضه وأبعاده وتفعيل التواصل مع الكادر الطبي المختص لمساعدته.

iii. **مقدمة (introduction):**

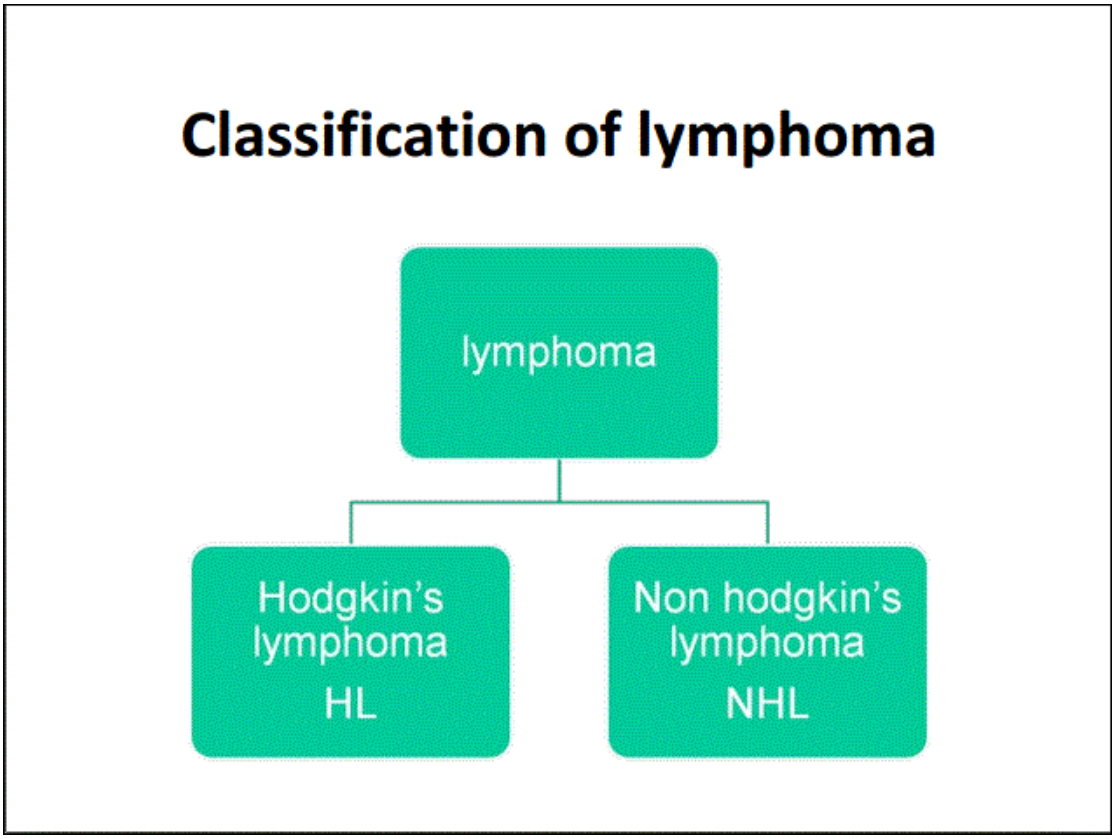
اللمفوما هي مصطلح عام يطلق على مجموعة من السرطانات التي تبدأ بالجهاز اللمفاوي .

وحوالي 54% من سرطانات الدم تظهر سنوياً.

وللمفوما نوعين هما :

1-الورم اللمفاوي هودجكن (HL).

2-الورم اللمفاوي غير هودجكن(NHL).(12,1)



والشكل (1)يوضح تصنيف اللمفوما .

وسنتحدث عن لمفوما غير هودجكن.

iv. تعريف الورم اللمفاوي غير هودجكن:

هي عبارة عن مصطلح لمجموعة من سرطانات الدم المتنوعة التي تشترك نفس الصفات و تبدأ في الجهاز اللمفاوي(lymphatic system)،وينتج عندما تخضع اللمفاويات(نوع من خلايا الدم البيضاء)لتغيرات خبيثة (malignant) سببها اذية في الـ DNA وبالتالي تتشكل خلايا لمفاوية شاذه تتضاعف دون ان تتموت وتكون هذه الاذية مكتسبة بعد الولادة،محدثةً ورماً،وهذا الورم يسبب ضخامة في العقد اللمفاوية أوأي جزء في الجهاز المناعي او بقية الاعضاء الأخرى(12,11,1)

ويقسم لقسمين اساسيين هما :

1-لمفوما الخلايا البائية :

تنشأ من خباثة في الخلاية اللمفاوية البائية B وهو الأكثر شيوعاً ومنها:

أ- DLBCL

هو النوع الاكثر شيوعا من الليمفوما وممكن ان يظهر باي عمر لكنه اكثر ظهورا بعد سن ال65،ويتمثل مناطق خارج العقد مثل الطريق الهضمي والجلد والعظم .

الاسباب :غير واضحة له ولبقية انواع الليمفوما

ويتضمن DLBCL مجموعة من الانواع التي يتم تحديدها بالتعبير الجيني ومنها:

ب- **PMBCL**:

وهو نمط نادر ويحدد نسيجيا وينشا في الغدة السعترية من الخلايا البائية ويشكل حوالي 3-7% من DLBCL ويؤثر غالبا على الشباب البالغين، وعلى النساء اكثر من الرجال

ت- **TFL** :وهو تحول FLلـ DLBCL وهو عدواني الخواص .التحول لـDLBCL يظهر بمعدل سنوي نادر حوالي 3%على مدار 15 سنة.

ث- **follicular lymphoma (FL)**:الخلايا الجريبية هي شكل شاذ للخلايا البائية الصغيرة ،والتي تمتلك كروموزوما شاذا مميزا(النقل بين الجزء8 -14)منه وهذا ما يشعر الخلايا مقاومة للعلاج، وله ميل مرتفع ليصبح نمطا عدواني .

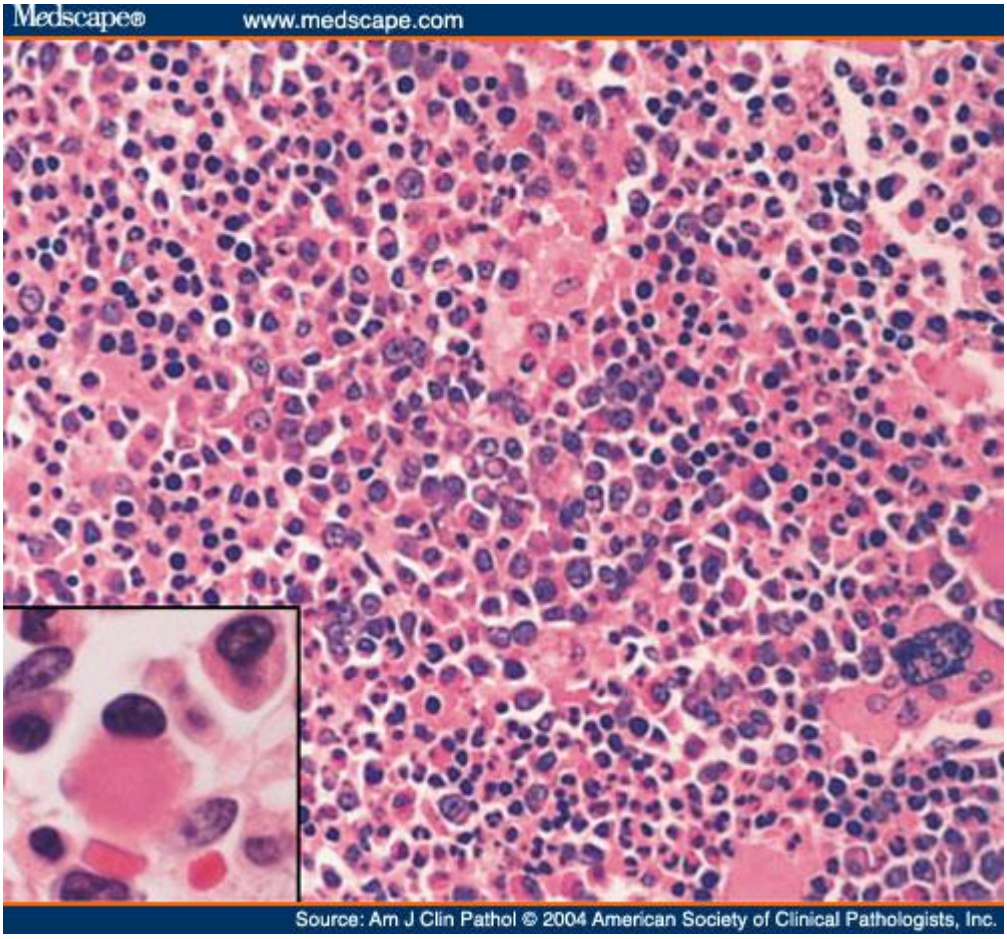
ج-بوركيت ليمفوما:

يميل للنمو السريع وقد يكون الورم كبير عند تشخيصه لذلك يعالج بأقرب وقت ويمتاز هذا النوع باستجابة جيدة للمعالجة الكيماوية والتي بدورها تقتل اعدادا كبيرة من الخلايا لسرطانية خلال وقت قصير ويجب الانتباه

لمتلازمة انحلال الورم عند الاطفال التي تحتاج سوائل بكميات كبيرة وادوية تساعد الجسم للتخلص من المواد المتحررة .

(12,1)

شكل(2) صورة توضح ورم بوركيت



شكل (3) توضح بوركيت ضمن نقي العظم

iv. 2- ليمفوما الخلايا التائية :

تنشأ من خباثة في الخلاية اللمفاوية التائية T.ولها انواع :

iv. 2-أ ليمفوما الخلايا الكبيرة: Anaplastic Lymphoma

هي ليمفوما الخلايا Tالمحيطية العائدة لاضطرابات CD30الايجابية التكاثرية اللمفاوية Lympho proliferative والتي تؤثر على العقد اللمفاوية والمناطق خارجها، وقد تظهر في الجلد او في اعضاء الجسم .

ولها شكلان:

1-جهازية systemic ويعتبر من الانواع الناكسة .
2-جلدية cutaneous

اما بالنسبة لانماطها الفرعية الجهازية :

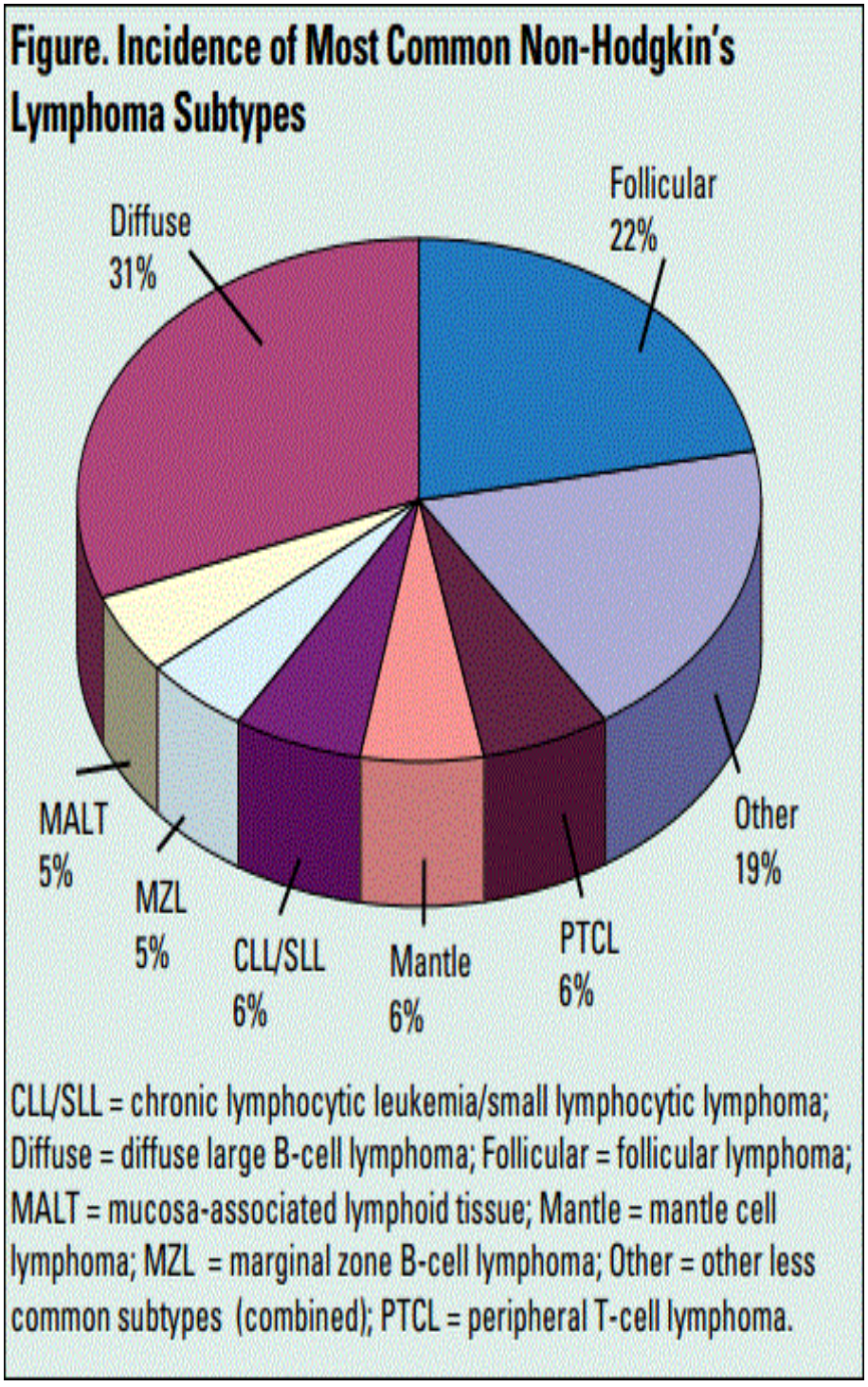
- Anaplastic lymphoma kinase الموجية ALK+

- Anaplastic lymphoma kinase السالبة ALK-

iv. 2- ب ليمفوما الخلايا المحيطية :

وتعود الخلايا اللمفاوية المحيطية للمفوما العدوانية الاورام (lymphoid neopasma) تحصل لدى دول وفي اعراق مختلفة ومنها المحدد ومنها الغير محدد

تشكل الاشكال المحددة حوالي 60-70%من لمفوما الخلايا التائية المحيطية وتظهر في العقد الخامس او السادس من العمر دون الميل لاحد الجنسين دون الاخر (12)



الشكل (4) رسما بيانيا يوضح انماط الليمفوما المنتشرة ونسبتها المئوية :

iv. 2- ت الانماط الفرعية للمفوما غير هودجكن :

عدوانية :اي سريعة التقدم

خاملة : بطيئة التقدم(12.1)

v. عوامل الخطورة لـNHL:

أ- **العمر**: بالرغم من بعض حالات الإصابة عند الاطفال إلا أنه غير شائع عندهم وتزداد نسبة الإصابة به عند الأعمار التي تزيد عن 60 سنة .(1)

شكل (5) توضح ارتفاع الاصابة بـNHL مع ازدياد العمر:

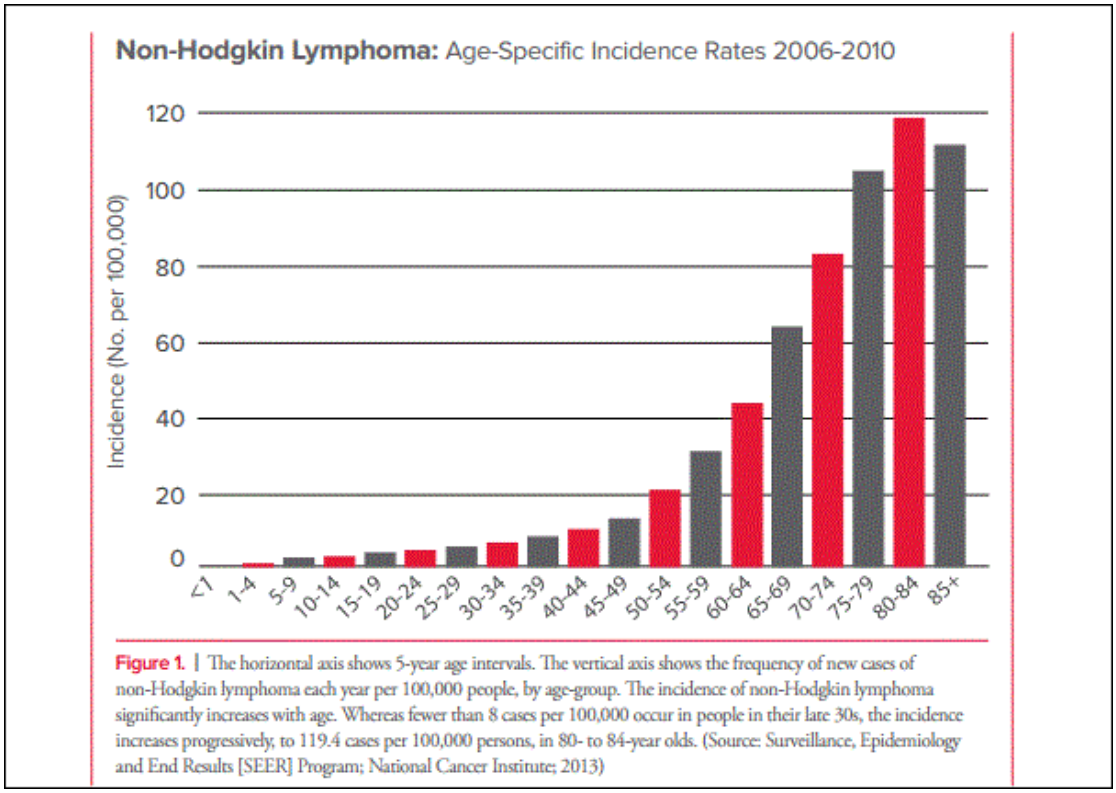


Figure 1. | The horizontal axis shows 5-year age intervals. The vertical axis shows the frequency of new cases of non-Hodgkin lymphoma each year per 100,000 people, by age-group. The incidence of non-Hodgkin lymphoma significantly increases with age. Whereas fewer than 8 cases per 100,000 occur in people in their late 30s, the incidence increases progressively, to 119.4 cases per 100,000 persons, in 80- to 84-year olds. (Source: Surveillance, Epidemiology and End Results [SEER] Program; National Cancer Institute; 2013)

v. **ب- بعض انواع العدوى الفيروسية والجرثومية :** فيروس HIV:وهو الفيروس المسبب لمرض الإيدز. فالمصابين بالإيدز أكثر عُرضة للإصابة ببعض أنواع الورم الليمفاوي الغير هودجكن.

فيروس EBV : Epstein-Barr Virus.

بكتيريا:Helicobacter-pylori - H.Pylori: وهي البكتريا التي تؤدي إلى قرحة معدية . و تزيد فرصة الإصابة بورم ليمفاوي بجدار المعدة .

الفيروس الكبدي نمط B.

٧. **ت- ضعف جهاز المناعة:** إما أمراض مناعية ذاتية (الذئبة أو الروماتويد)،أو نتيجة تناول بعض الأدوية التي تضعف جهاز المناعة، أو نتيجة الإصابة بالإيدز HIV infection فإن ذلك يزيد من فرص الإصابة بالورم الليمفاوي الغير هودجكن.

توجد علاقة بين التهاب كبد فيروسي نمط BوNHLوتطوره، إن كبح المناعة بسبب التهاب الكبد والتحفيز المستمر للفيروس وتضاؤل كفاءة جهاز المناعة هي الأسباب المحتملة لتطور الـNHLعند مرضى لديهم التهاب كبد فيروسي نمط B. (2,1)

٧. **ث - التعرض للمواد الكيماوية** : مثل المبيدات الحشرية ومبيدات الأعشاب (فينوكسياكسيد-اورغانوفوسفات-اورغانوكلورين)،ولاتزال الدراسات مطلوبة بهذا الخصوص.

ففي دراسة تقييم الخطورة المهنية لمجموعة من الرجال الإيرانيين وعلاقتها بـNHL لوحظ ما يلي :

- زيادة خطر الإصابة بـNHL عند العاملين بالمعادن.
- زيادة خطر NHL لدى السائقين
- انخفاض مخاطر الإصابة به للعاملين بالمكاتب
- زيادة خطر الاصابة بNHLغير هامة لدى المزارعين.
- لم توجد علاقة بين NHL والتدخين .

وبالتالي هناك مهن تزيد خطر الاصابة ب NHL وHL(3)

٧. **ج- القصة العائلية :**

أفادت إحدى العائلات لديها 3 ذكور أشقاء من أصل آسيوي لديهم NHL فكانت الحالات كالتالي :

الحالة 1:تشخيص ليمفوما جريبية مرحلة IIIA بسن 45 وهو مدخن يعمل تقني كيميائي وعولج ب 12 دورة من COP وتعرض للنكس بعد تطور حالته وإعادة العلاج وحالياً لا يوجد لمفوما متكررة.

الحالة 2:تشخيص حالة DLCBLبمرحلة IIA وهو مدخن بعمر 56 يعمل في البناء وعولج ب 6 دورات من CHOPوهدأ المرض الذي تطور فيما بعد ل ليوكيميا

كروموزومات الدم المحيطي لم تظهر تشوهات.

الحالة 3: تشخيص حالة DLCBL مرحلة IVA وهو مدخن يعمل في الحموض والمعادن عولج ب CHOP

لم يلاحظ في تاريخ العائلة أنواع سرطان أخرى او أعراض نقص مناعة

الاستنتاج:

التجمع العائلي لـ NHLغير شائع وقد نجد أشكالاً وأنماطاً مختلفةً لنقص المناعة بالإضافة لتجميع حالات بالصدفة وحالات نادرة شرحت بمتلازمة ورمية مثل لي فروميني مثل متلازمة .

ح- العلاقة بين سرطان الجلد(ميلوما)وNHL

تزيد احتمالية الاصابة بسرطان الجلد (cutaneous meloma) بسبب التعرض للشمس، وهناك العديد من الدراسات اقترحت العلاقة بين سرطان الجلد والاورام التكاثرية الخبيثة في الاشخاص وبالأخص (**سرطان الدم اللمفاوي المزمن** و **NHL)**

احتمالية ظهور الميلوما وNHL عند نفس المريض :

- هناك تداخلا واضحا بين التعرض الاشعة الشمس والوراثة (الجين CDKN2A(لدى العائلات التي تملك هذه الجينة).

- العديد من الدراسات وجدت ان الطفرة الجينية (Mutation(BRAF هي العلامة الاكثر شيوعا في الميلوما الناشئة في مواقع التعرض للشمس ذات تماس مع الميلوما الناشئة في مواقع غير معرضة للشمس.
- تأثير اشعة الـ(UV) المضعفة للمناعة الجهازية والموضعية في الجلد.
- اشعة الـ(UVB)لها القدرة على تخريب جهاز المناعة الجلدي عن طريق زيادة فعالية مستضدات خلايا الجلد واستنزاف العقد اللمفاوية وانقاص استجابة فرط الحساسية التماس وخفض نشاط الخلايا التائية .

النتيجة :

الرابط بين سرطان الجلد و**NHL**هو نقص المناعة عند نفس المريض وذلك نظرا لان عوامل الخطورة مشتركة(5)

vi. العلامات والأعراض :

وهنا ندرس نوعين من المرضى:

أولاً المرضى العرضيين وتتجلى الأعراض كالتالي :

1-ضخامة العقد اللمفاوية :في الرقبة والإبطين والمنطقة القريبة ويعتبر هذا العرض الأكثر شيوعاً والأقل شيوعاً انتفاخ العقد قرب الأذن وفي الحلق قرب اللوزتين.

2-ارتفاع في درجة الحرارة :(أكثر من 38 درجة) متكرر و غير واضح السبب.

3-عرق ليلي غزير.

4-فقدان الشهية.

5-فقدان الوزن حوالي 10%من وزن الجسم خلال 6 أشهر.

6-تعب.

7-سعال.

تانياً المرضى الغير عرضيين

وهنا لا يعاني المريض أي أعراض أو شكوى ويتم اكتشاف المرض بالصدفة أثناء الفحص الطبي أو أثناء إجراء فحوصات روتينية مثل تحاليل

دم أو أشعة على الصدر. و ذلك لأن في بعض الحالات تنمو الخلايا السرطانية ببطء و لا تسبب أي أعراض لفترة طويلة. (6,1)

vii. التشخيص :

vii. 1- الخزعة (biopsy): (1)

يحتاج الطبيب لأخذ عينة كافية من أنسجة العقد اللمفاوية أو مناطق الورم الأخرى خارج العقد ليقوم الطبيب الأخصائي بفحصها تحت المجهر لرؤية الخلايا السرطانية وتحليل الخلايا جينياً (تحديد الشذوذ الكروموزومي والتعبير الجيني PCR) وباستعمال الأشعة الميكروية لتحديد النمط الفرعي بالضبط للـ NHLومن ثم المعالجة الأنسب.

viii. تحديد المرحلة المرضية :

viii. أ- الفحص الفيزيائي والاختبارات التصويرية تسمح للطبيب بـتقييم :

- مكان وتوزع العقد المتضخمة.
- إذا كان هناك أعضاء أخرى غير العقد اللمفاوية أيضاً.
- إن كان هناك كتلة ورمية كبيرة بأحد الاتجاهات أو الآخر.(6,1)

<u>التصوير : (1)</u>

1- التصوير المقطعي المحوسب(CT):للصدر والبطن والحوض.
2- الرنين المغناطيسي(Magnetic resonance imaging)بحالات مختارة .
3- التصوير المقطعي البزيتروني (FDG-PET).

PET يستعمله الطبيب أحياناً لتقييم وتحديد موقع الورم البطني أو الصدري أو بقية الأماكن. ويستعمل تقييم استجابة المريض بعد اكتمال المعالجة بحال كانت اللمفوما قابلة للعلاج.

4- اشعة x

<u>ملاحظة :</u>

تختلف تقنية الـ(FDG-PET)عن (اشعة X،التصوير المقطعي المحوسب، الرنين المغناطيسي والامواج فوق الصوتية التي تعطي

تصويرا تشريحيا)في كونها تقيس زيادة النشاط الاستقلابي للأنسجة.

-الـ(FDG) فلورودي اوكسي غلوكوزهو غلوكوز موسوم بمادة مشعة يحقن وريدياً عند المرضى و تمتاز الخلايا السرطانية بقدرة التقاط عالية له مقارنة مع الطبيعية وبالتالي تسمح هذه التقنية بفصل الخلايا السليمة عن السرطانية وبالتالي تقييم الاستجابة للعلاج عن طريق قياس تركيز السكر الملتقط من الخلايا السرطانية.

استعمال الـ(PET أوPET/CT) ليس جزءاً روتينياً في تحديد مرحلة الـ(NHL)جميع الحالات، إذ أن التصوير المقطعي البوزيتروني لا يمكن ان يحل محل التصوير المقطعي المحوسب او خزعة نقي العظم. (1)

vii. ب- فحوصات الدم والنخاع:

تعداد الصيغة الدموية الكاملة (CBC)للمريض قد ترينا ما يلي:

- الأنيميا (فقر الدم).
- قلة العدلات(Neutropenia).
- انخفاض مستوى الصفيحات(Thrombocytopenia).

وتستعمل فحوصات الدم لـ:

- لنحدد ما اذا كانت خلايا اللمفوما موجودة في الدم وان الامينوغلوبولينات تُصنع من خلايا لمفاوية قليلة أو غير طبيعية.
- تفقد مشعرات المرض الحادة كـ مستويات البروتينات في الدم- حمض البول و الـ(ESR).
- تقييم وظائف الكبد والكلى وحالات التهاب الكبد الفيروسي نمط (A,B.C).
- قياس علامتان حيويتان تستعملان كمؤشرات انذار للأنماط الفرعية الحادة و هما لاكتات دي هيدروجيناز (LDH) وبيتا2ميكروغلوبولين.

ملاحظة:

تؤخذ عينة نقي عظم من المرضى المُشخص لديهم(NHL)للتأكد من عدم انتشار المرض اليه ولتقييم استعمال علاجات محددة مثل العلاج الإشعاعي المناعي. وليس من الضروري اجراء هذا النوع من الخزع في المراحل المبكرة للمرض .(1)

ix. مراحل وفئات المرض :

I:مجموعة تتضمن عقدة لمفاوية واحدة.

Stage II: يتضمن مجموعات من العقد اللمفاوية واحدة او اكثر في نفس الجانب من الحجاب الحاجز.

Stage III: يتضمن مجموعات من العقد اللمفاوية علة جانبي الحجاب الحاجز.

Stage IV: يتضمن عضو واحد او اكثر غير العقد اللمفاوية ومن الممكن ان يتضمن العقد اللمفاوية.

تتضمن المرجلة الرابعة مجموعة من الزمر وهي :

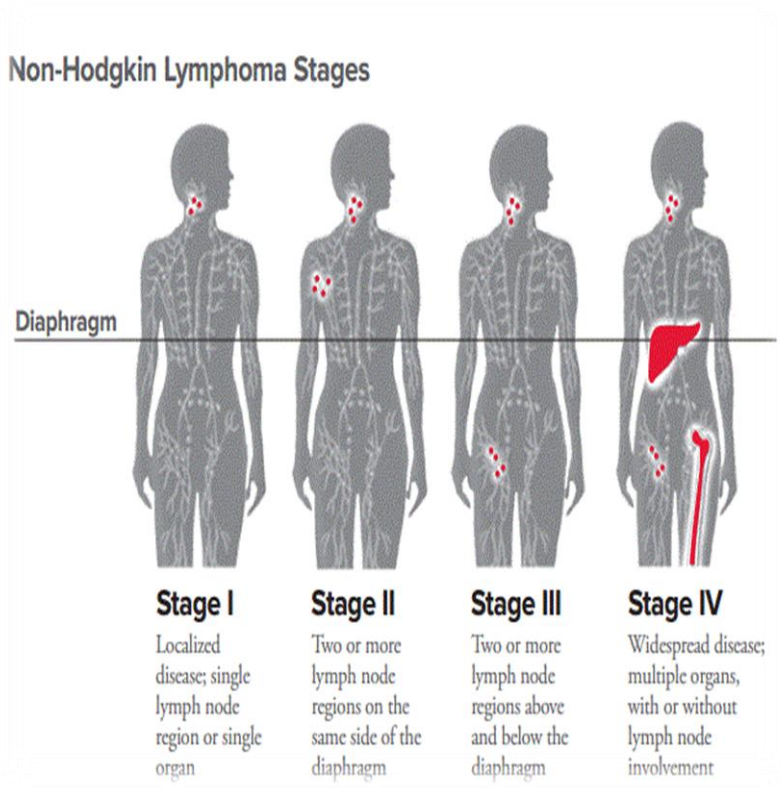
A.أي ان المريض ليس لديه حرارة او تعرق زائد او حتى نقص وزن

B.المريض لديه حرارة او تعرق زائد او حتى نقص وزن

X.المريض لديه مرض ضخم(كتل من الخلايا اللمفاوية في الرئتين مثلا).

E.لا يوجد مشاركة للعقد اللمفاوية في المناطق او العضو او انتشار للأنسجة وراءها اي قرب المناطق اللمفاوية الاساسية.

(1)و(6).



شكل(6) يوضح مراحل ال NHL

Stage	Features
I	Involvement of a single lymph node region or lymphoid structure (eg, spleen, thymus, Waldeyer's ring)
II	Involvement of two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm
III	Involvement of lymph regions or structures on both sides of the diaphragm
IV	Involvement of extranodal site(s) beyond that designated E
For all stages	
A	No symptoms
B	Fever (>38°C), drenching sweats, weight loss (10% body weight over 6 months)
For Stages I to III	
E	Involvement of a single, extranodal site contiguous or proximal to known nodal site
Cotswold modifications	
	Massive mediastinal disease has been defined by the Cotswold meeting as a thoracic ratio of maximun transverse mass diameter greater than or equal to 33% of the internal transverse thoracic diameter measured at the T5/6 intervertebral disc level on chest radiography.
	The number of anatomic regions involved should be indicated by a subscript (eg, II_3)
	Stage III may be subdivided into: III_1, with or without plenic, hilar, celiac, or portal nodes; III_2, with para-aortic, iliac, mesenteric nodes
	Staging should be identified as clinical stage (CS) or pathologic stage (PS)
	A new category of response to therapy, unconfirmed/uncertain complete remission (CR) can be introduced because of the persistent radiologic abnormalities of uncertain significance

شكل (7) جدول(Ann Arbor)يحدد المراحل

Table 3. Ann Arbor Staging System for Non-Hodgkin's Lymphoma

Stages

Stage I: One or more lymph nodes in one region are involved; or the lymphoma is present in one area of a single organ outside the lymph system.

Stage II: Two or more groups of lymph nodes on the same side of the diaphragm are involved; or one extranodal organ and its regional lymph nodes with or without other lymph regions on the same side of the diaphragm are involved.

Stage III: Lymph node regions above and below the diaphragm are involved; may be accompanied by involvement of the spleen and/or localized contiguous areas or organs.

Stage IV: Multifocal involvement of one or more extranodal organs or tissues with or without associated lymph node or isolated extralymphatic organ involvement.

Designations *(applicable to any stage)*

A: No symptoms.

B: Fever, drenching night sweats, unexplained weight loss (>10% body weight) during the previous 6 months.

X: Bulky disease (lymphoid node or extranodal tissue >10 cm in any dimension).

E: Involvement of an extranodal site that is contiguous or proximal to the known nodal site.

x. مضاعفات NHL

10- أ السكري والقدم السكرية :تظهر الابحاث ان المرضى المصابين بالسكري لديهم خطورة متزايدة لتطوير NHL بالمقارنة مع المرضى الغير مصابين بالسكري وهو غير محصور بالنمط الاول بل ايضا للثاني والعائدان لاضطرابات مناعية سببها فشل نشاط العدلات وتغيرات في المناعة الخلوية والخلطية

10- ب التهابات معممة :ايضا سببها نقص المناعة .

10-ت اعراض هضمية

xi. العلاج :

بعد ان يتم تشخيص الحالة بدقة من حيث النمط الفرعي والفئة يتم تحديد المعالجة المناسبة لكل مريض تبعا للحالة.

تهدف المعالجة للقضاء على الخلايا السرطانية قدر الامكان والحث على الهدأة الكاملة للمرض وازالة اي دليل عن المرض.

واهم المبادئ العلاجية هي :

xi. **1- المعالجة الكيماوية(chemotherapy):** يعتبر اساسياً لمرضى الـ(NHL)لقدرته على الوصول لكافة خلايا الجسم وبالتالي قتل السرطانية منها حتى وان ظهر انتفاخ في العقد او ورم فمن الممكن ان يكون منتشرا بمناطق اخرى ومازالت الخلايا السرطانية الموجودة فيها صغيرة جدا .

والعلاج الكيماوي يعتبر علاجا اساسيا ايضا للأطفال المصابين بالـ(NHL)ويعُطى وريديا او فمويا .

تعطى الادوية اما وحيدة او بالمشاركة مع ادوية اخرى.

☒درجة ال (NHL) تؤثر على المعالجة بالشكل التالي:

- عدد الادوية المستعملة.
- الجرعات.
- مدة المعالجة.

يعطى العلاج الكيماوي بشكل حلقات وكل حلقة تمتد لأسابيع يليها فترة راحة تسمح بتجدد خلايا الجسم،(<u>بحال الاطفال</u> : قد يتكون خلال فترة وجوده في المشفى).

xi. 1-أ:التاثيرات الجانبية للعلاج الكيماوي :

- ❖ تساقط الشعر(Hair loss).
- ❖ فقدان الشهية(loss appitite).
- ❖ تقرحات فموية

- ❖ غثيان واقياء
- ❖ اسهال
- ❖ ارتفاع نسبة الاصابة بالانتانات (بسبب انخفاض كريات الدم البيضاء)
- ❖ تعب(fatigue).
- ❖ سرعة نزف والتكدم (لانخفاض الصفيحات)
- ❖ متلازمة تحلل الورم:

تظهر عند الاطفال اذا كان لديهم اعدادا كبيرا من الخلايا السرطانية ،فبعد دورة العلاج الاولى تقتل الخلايا السرطانية وتنفتح محررة محتواها في الدم وتصل بدورها للكلى التي تكون غير قادرة على التخلص من كل هذه المواد دفعة واحدة ،وبسبب ذلك تزيد نسبة المعادن المتحررة مسببة مشاكل قلبية وعصبية، ومن الممكن ان نمنع ذلك عن طريق :

اعطاء الطفل كميات كبيرة من السوائل خلال المعالجة .

اعطاءه بيكربونات الصوديوم- الوبرينول.

ملاحظة :

يتم تخفيف الجرعات ومباعدتها بحال ظهور التأثيرات الجانبية الخطرة.(1)

xi. 2 - العلاج بالأشعة (radiotherapy):

تستعمل المعالجة الشعاعية طاقة عالية لقتل الخلايا السرطانية وهي من العلاجات المهمة ايضا عند الاطفال ولكن يفضل عنها الكيماوي .

نفس مبدا اشعة x لكن اقوى منها، ويجب ان يتم تخدير وتركين الاطفال عند تبقيهم الاشعة للتأكد من عدم حركتهم ووصول الاشعة الى مكان غير مطلوب .

تركز الاشعة من مصدر يعطي حزمة يضبط بزاوية وجرعة اشعاع صحيحة.

xi. 2-أ:تاثيرات الجانبية العلاج بالأشعة قصيرة الامد :

وهي تعتمد على الحزمة المستعملة وهي

- ❖ حروق
- ❖ فقدان الشعر في المنطقة المعالجة
- ❖ اجهاد وتعب خاصة عند تعريض مساحة كبيرة من الجسم للأشعة
- ❖ غثيان واقياء واسهال.

xi. 2-ب: تأثيرات الجانبية العلاج بالأشعة طويلة الامد :

ومن الممكن ان تظهر بعد سنة وهي :

- ✓ مشاكل قلبية او رئوية ان كانت الاشعة على الصدر .
- ✓ زيادة خطورة سرطان الرئة او الثدي
- ✓ صداع ومشاكل فقد ذاكرة ومشكلات تعلم في الدراسة (عند الاطفال) اذا كانت الاشعة على الدماغ.
- ✓ زيادة خطورة سرطانات اخرى كالعظام والعضلات والطرق الهضمية وبطء نمو الطفل بحال الاشعال على بقية الاعضاء'.

ملاحظة : بسبب هذه التأثيرات طويلة الامد يحاول الاطباء تجنب استعمالها قدر الامكان وخصوصا عند الاطفال او تحديد جرعتها قدر الامكان.(1)

xi. 3- المعالجة النوعية :

وهي ادوية تستهدف اجزاء محددة للخلايا السرطانية ،و تعمل بصورة مختلفة عن الادوية السرطانية، وتعمل عندما لا تعمل الادوية الكيماوية وذات تأثيرات جانبية اقل وهي مفيدة للمعالجة عند الاطفال.

الاضداد وحيدة النسيلة:monoclonal antibodies:

-الاضداد :هي بروتينات تصنع طبيعيا بواسطة الجهاز المناعي لتساعد على محاربة الانتانات.

يمكن ان تصمم هذه الاضداد لمحاربة اهداف نوعية مثل مواد موجودة على سطح الخلايا السرطانية وقد اصبحت الاضداد وحيدة النسيلة مستعملة لعلاج السرطان عند الكبار وبعضها تمت دراسته ليستعمل عند الاطفال. **ومنها:**

Rituximab: (1) وترتبط هذه الاضداد مع مادة تسمى CD20على سطح الخلايا اللمفاوية مسببة موت الخلية السرطانية .

-يعطى مع العلاج الكيماوي بالتسريب الوريدي عند الطبيب وله تأثيرات جانبية اهمها :

قشعريرة- صداع- حمى- طفح-زيادة الانتانات

ويعد خط العلاج الاول لمعالجة ليمفوما غير هودجكن الجريبية (follicularlymphoma):

- في المرحلتين III و IV للأشخاص غير المعالجين مسبقاً.
- ولمرضى ناكسين ومتجاوبين مع ادوية الخط الاول والمشاركة بين الادوية الكيماوية .
- يتم مشاركته مع ما يلي :

☒ سيكلوفوسفاميد –فينكرياستين- بريدنيزون (CVP).
☒ ميتوكسانترون – كلورامبوسيل –بريدنيزون(MCP).
☒ سيكلوفوسفاميد –دوكسوروبوسين – فينكرياستين – بريدنيزون(CHOP).
☒ سيكلوفوسفاميد –دوكسوروبوسين – ايتوبوسايد –ايتوبوسايد – بريدنيزون -انترفيرون@ (CHVPI) او كلوامبوسيل.
☒ سيكلوفوسفاميد – كلورامبوسيل.

Brentuximab: (7) وهو مضاد ل CD30 ويتم ارفاقه مع الادوية الكيماوية وتلعب هذه الاضداد دورا بالارتباط بهذه الجزيئة الموجودة عند بعض الخلايا اللمفاوية مسببة موتها عندما تقوم هذه الخلايا بالانقسام لخلايا سرطانية جديدة.

مستعملة لعلاج السرطان عند الكبار وبعضها تمت دراسته ليستعمل عند الاطفال.

يعطى وريديا بالتسريب الوريدي كل 3 اسابيع. وله تأثيرات جانبية اهمها:

حرارة- غثيان واقياء -اسهال وسعال – انتانات.

xi. 4- الجراحة :

للجراحة دور محدد في المعالجة ،فهي تعد اول علاج للمراحل المبكرة من ليمفوما بوركيت والتي تكون في منطقة واحدة(جزء من المعي مثلا) بالجراحة نقوم بمحاولة ازالة معظم الورم قبل المعالجة الكيماوية وبحال ازالة الورم جراحيا بالكامل هنا يتمكن الاطباء من اعطاء انظمة علاج كيماوي اقل كثافة.

<u>يندرج تحت الجراحة ما يلي :</u>

- اخذ عينات الخزعة لأجراء الفحوص المخبرية لتحديد نمط المرض خاصة بحال اجراءات اخذ الخزعة الاخرى (ابرة الخزعة-خزعة النخاع)تعطي نسيجا غير كاف للدراسة.
- ادخال قسطرة VAD(Venous access device)في وعاء دموي كبير قرب القلب وهو يساعد في اعطاء المعالجة الوريدية واخذ العينات الدموية للتحليل وهذا يخفف كمية الابر المستعملة في المعالجة و يخفف بعض الحالات الطارئة بسبب اللمفوما كانسداد الامعاء عند الاطفال.

xi. 4-أ :التأثيرات الجانبية للجراحة :

نزف - تجلط الدم -الالتهاب الرئوي(penumonia)- خطر التخدير(1)

<u>وتعتمد المضاعفات على :</u>

موقع الجراحة – مدى العملية –صحة الطفل المعالج

ومعظم الاطفال يشعرون بالأم بعد الجراحة لذلك يتم مراعاتهم بالأدوية اللازمة ان لزم الامر.(13,1)

xi. 5-نقل وزرع الخلايا الجذعية (Stem cell transplant):

يخضع المريض لعملية نقل وزرع الخلايا الجذعية بعد اعطاءه جرعة كيماوية عالية وببعض الاحيان علاجا اشعاعيا وهذه الخلايا تؤخذ اما من نفس الشخص او من متبرع، مما يسمح بحفظ واستعادة نقي العظم.

تجرى عملية الزرع والنقل للخلايا الجذعية للأطفال ايضا

xi. 5-أ <u>زرع الخلايا الجذعية الذاتي : Autologous stem cell transplant</u>

تؤخذ من النقي العظمي للمريض (الطفل مثلا) ،قبل المعالجة بعدة اوقات في الاسبوع، ويتم تجميدها وحفظها بعناية وبعد تلقي (الطفل) الجرعة الكيماوي المرتفعة و الاشعاعية وبعد تخرب خلايا من نقي العظم تُرمة هذه الخلايا الجذعية بعد ان يتم اذابتها لتعود لدم الطفل عبر نقلها للدم بعد المعالجة.

بحال NHLالعدواني (للبالغين):اصبح نقل وزرع الخلايا الجذعية المبكر يحسن فرص النجاة لمرضى ذوي خطورة عالية ومتوسطة بعد معالجة كيماوية عالية الجرعة او للمرضى ذوي الحساسية للعلاج الكيماوي او المرضى الناكسين .ومع هذا تستمر الدراسات لمعرفة الخصائص للمريض والمرض وكذلك للزرع قبل وبعد للوصول لكفاءة عالية نظرا لكونها ما زلت لم تحقق المطلوب منها.

xi. 5- ب :زرع الخلايا الجذعية من متبرع: Allogeneic stem cell transplant

- تستعمل بحال وصل السرطان لنقي العظم عند الطفل مثلا .ويجب ان تحقق خلايا المتبرع تطابقا نسيجيا مع المريض قدر الامكان وغالبا المتبرع (اخ – اخت –غريب).
- تجمع الخلايا الجذعية من نقي عظم المتبرع او من دم حبله السري ويتم وتخزن لوقت الحاجة
- بعد العلاج الكيماوي والاشعاعي للطفل يتم اذابتها ونقلها لدمه.
- تنتقل الخلايا لنقي عظم الطفل وبعد عدة اسابيع تبدا بتخليق الخلايا (بيضاء –صفيحات وغيرها).

الاجراءات التي يخضع لها المريض (الطفل) بعد نق وزرع الخلايا:

1. يوضع في غرف ذات منظومة عزل وحمية عالية لتجنب التعرض للجراثيم ريثما تتشكل كريات الدم البيضاء لديه وتصل لحوالي 500 ليغادر بعدها المشفى.
2. تنقل له الدم والصفيحات الدموية نظرا لكونه عرضة للزف نتيجة أنخافضها.
3. يعطى الصادات الحيوية وريديا خشية اصابته بالإنتانات نظرا لانخفاض الكريات البيض لديه.

ملاحظة:

لا يوجد ارتباط بين NHL وانماطه الفرعية واستعمال الصادات الحيوية سوى ان الاخيرة تعالج الانتانات والأخماج الناجمة عن ضعف المناعة .

4. يستمر الطفل بمراجعة الطبيب بعدها لتجنب اي تأثيرات محتملة.

xi. 5- ت :التأثيرات الجانبية لنقل وزرع الخلايا الجذعية :

☒ قصيرة الامد :

فقدان الشعر

فقدان شهية

غثيان واقياء

اسهال

انخفاض الصيغة الدموية

تقرحات فموية

زيادة الانتانات

☒ طويلة الامد: قد تظهر بعد سنة من الزرع

1-اذية قلبية رئوية بسبب الاشعة

2-مشاكل بالخصوبة

3-مشاكل غدة درقية او غدد اخرى

4-تطور سرطانات اخرى مثل الليوكيميا

5-رفض الجسم انسجة المتبرع

(10,9,8)

xi. 6- المراقبة والانتظار (watch and wait):

انها غالبا ملائمة مع مراقبة ومتابعة ،فالمرضى العرضيين ومع حجم مرض صغير يمكن ملاحظته خلال فترة زمنية طويلة او متوسطة قبل المعالجة وتتطلب عادة حوالي 3-5 سنوات

حوالي 20% من المرضى لا يتطلبون معالجة لأكثر من 10سنوات.(1)

9.7 علاجات تكميلية واخرى بديلة:

وهي تستعمل لتخفيف الاعراض او للعلاج ومنها:

المعالجة بالأعشاب –الفيتامينات-الوخز بل أبر

الطرق البديلة :تكون بديلا عن العلاج الطبي الموصوف ومنها المفيد ومنها الخطر .

الطرق التكميلية :وهي تستعمل مع المعالجة الموصوفة

الكادر الطبي والمشفى والمراكز الرعاية هي المصادر الاساسية للمعلومات. (1)

xi. 7- ادوية جديدة :

- اخر ادوية كيماوية وافقت عليها الـFDA:

☒ Bendamustine: ابدى هذا الدواء فعالية مع الناكسون تفوق فعاليته كلورامبوسل يستعمل ل علاج (cll) chronic lymphocytic lymphoma و NHL الخامل ويستمر ل 6 اشهر مع RITUXIMAB مشاركة بأمان .

☒ Ofatumumab

☒ Pralatrexate

☒ Romidepsin

xi. 8-أDCA: دي كلورو اسيتات (Dichloroacetat)

ومبدا عمله هو : تفعيل أنزيم بيروفات دي هيدرو جيناز (PDH) في الميتوكوندريا و يثبط تحلل السكر الهوائي، وبالتالي ينشط اكسدة السكر.

- تستعمل الخلايا السرطانية نظام تحلل السكر للحصول على الطاقة ،بدلاً من أكسدتها (وهذا هو المستعمل في الخلايا السوية).
- فالسرطان هو شكل من اشكال البنية (lactic) داخل الخلايا لان الحماض يحصل عند منع اكسدة الغلوكوز في مستوى بيروفات دي هيدروجيناز.
- تحلل السكر الاستقلابي يزيد الخلايا السرطانية ،والحماض البني داخل الخلايا ونقص الPHعن 7 يسبب تحولات كبيرة في الكيمياء الحيوية داخل الخلية .

- **تحلل السكر الهوائي يسمى بتأثير واربرغ (Warburg Effect)،وهذا التأثير ينشط تنفس الميتوكوندريا وبالتالي نمو الخلايا السرطانية.**

DCA: يقوم بما يلي :

1- يثبط انزيم بيروفات دي هيدروجيناز كيناز(PDK) الذي يمنع عمل(PDH)عن طريق فسفرته.

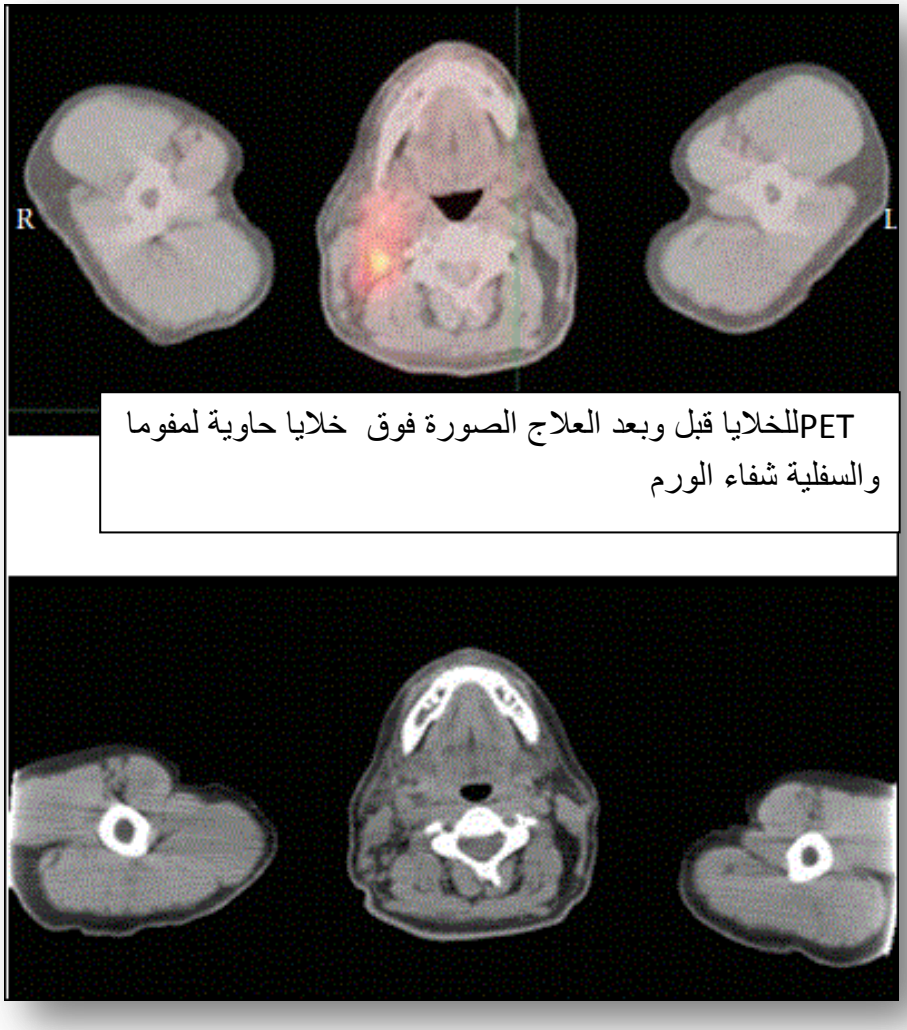
2- تنشيط بيروفات دي هيدروجيناز يسبب زيادة استقطاب الغشاء وتنشيط قنوات البوتاسيوم في الميتوكوندريا وبالتالي تخفيف البوتاسيوم في العصارة الخلوية الامر الذي يُفعل العوامل 3 و9 المهمين في موت الخلية المبرمج (apotosis)

3- انقاص الكالسيوم في الخلية السرطانية يثبط بدوره **اورنتين دي كربوكسيلاز(ornithine decarboxylase)،الأنزيم المحدد لعوامل اصطناع الـ(DNA)وعوامل عدم التماوت.**
وبالتالي تميل الخلايا السرطانية للتماوت وعدم التضاعف .

4- يبقي الخلية ضمن دورة التماوت (apotosis).

ملاحظة هامة جدا:

ازال DCA المرض من مرضى (NHL)بعد ان تم اخذه من قبل المرضى انفسهم وبجرعة قدرها 10ملغ/كغ اي بمعدل 75 ملغ يوميا بعد 4 اشهر وتم متابع العلاج به باستعمال 750 ملغ من التيامين لحماية المرضى من السمية العصبية و اعراض التنميل والوخز في الاصابع والاقدام ،كما واظهر مسح ال PET هدأة كاملة و زوال الورم مع قيم طبيعية(11)



PETللخلايا قبل وبعد العلاج الصورة فوق خلايا حاوية لمفوما والسفلية شفاء الورم

شكل (8)يوضح شفاء الخلايا بعد استعمال دي كلورو اسيتات

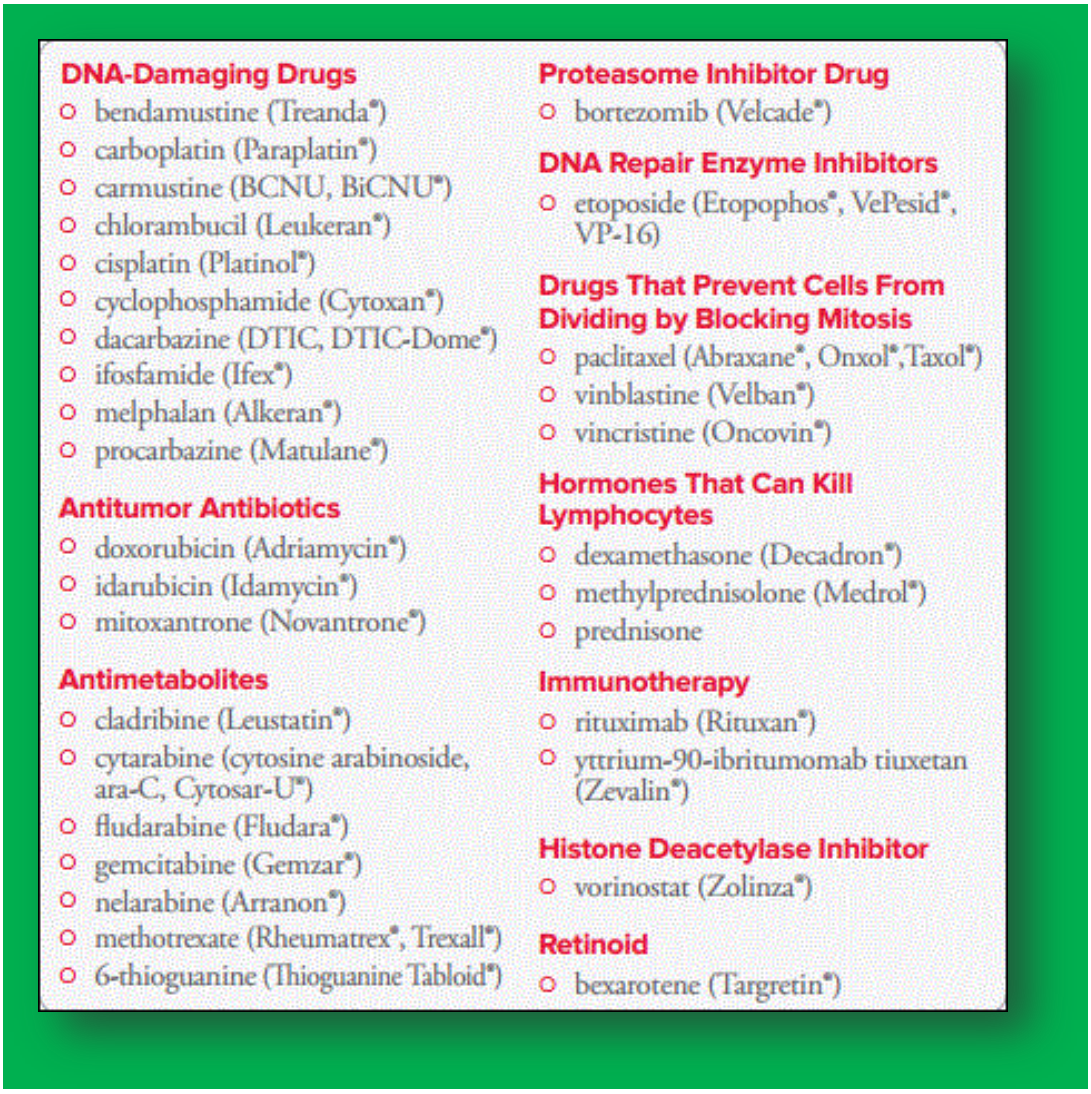
xi. 8-ب KTE-C19:

هو مضاد ل CD-19CAR ويتألف من خلايا تائية ذاتية التعبير عن مستضد وهمي يتضمن سلسلة مفردة متغيرة الجزء (SCFV) من النطاق ل CD19خصوصا للأضداد ، والخلايا التائية بأرسال اشارات بمجالات CD28 و CD3.

يستهدف KTE-C19المستضد CD19 على الخلايا البائية الخبيثة تتضمن المعالجة تعديل خلايا الدم وحيدة النوى المحيطي للمريض مع التعرف على مستضد الورم وتفعيل نطاق الخلايا التائية

تترجم خلايا المريض بقوة غاما موجهة لفيروس قهري ترمز ب CAR وتعاد تقديمها للمريض، تصمم الخلايا لتصبح فعالة ونشطة بناء على ارتباطها ب CD19وهذا التفعيل يحرض نشاط سمية الخلايا التائية والذي لديه القدرة الانتقائية على تدمير الخلايا CD19.(12)

صورة توضح الانماط العلاجية المختلفة :

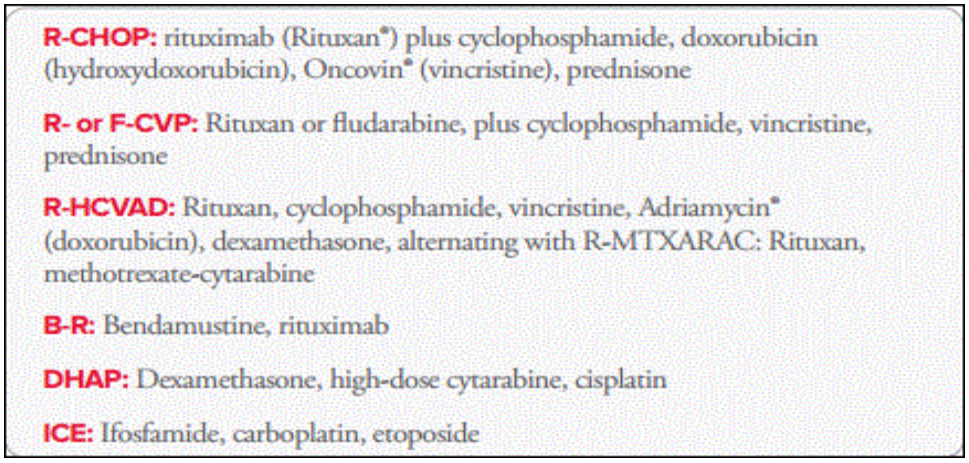


شكل (9)انماط المعالجات المختلفة

- تشكل العوامل الألكيلية العمود الفقري لمعظم المشاركات الكيماوية وهي ذات فعالية ضد اضطرابات التكاثر اللمفاوي .
- ادوية مثبطات اصطناع ال DNAمثل انتراسيكلين –مشابهات البورين

صورة توضح المشاركات الدوائية واختصاراتها

قائمة بالمشاركات المستعملة لعلاج (NHL).(1)



شكل (10) يوضح اختصارات المعالجات

xii. 12- مرحلة ما بعد المعالجة خصوصا عند الاطفال:

xii. 1- متابعة الفحوصات الطبية: (follow up exams):

يجب القيام بها لعدة سنوات بعد المعالجة ويتابع الطبيب التأثيرات الطويلة والقصيرة الامد وتكون هذه الزسارات متكررة بداية وتصبح متباعدة مع الوقت .

يجب ان تكون هذه الفحوصات دقيقة فيزيائيا ومخبريا وبعض الاوقات التصوير ct لأخذ التدابير بحال عودة المرض .

فوائد المتابعة :المراقبة الطبية للطفل فيما يتعلق بالتأثيرات القصيرة والطويلة الامد من قبل الطبيب المختص (13)

xii. 2- القضايا الاجتماعية والنفسية :

تظهر خلال وبعد المعالجة وتعتمد على العمرو المدرسة ودورها في الدعم والتشجيع والامر ذاته يرتبط ب الوظائف والمهن ودورها بتشجيع الكبار .

- يعتبر الاهل –المدرسة –العمل –الاصدقاء المصادر الاكبر للدعم النفسي خاصة ان بعض الناس وعدم فهمهم للسرطان ومخاوفهم حياله ينعكس على المريض لذا من الجيد ان يقوم المختص بزيارة المدرسة واجراء توعية عن هذا المرض للتلاميذ وكذلك العلاج

والتشخيص والاجابة على اسئلة الاساتذة والتلاميذ بخصوص المرض .

- من الجيد ان يرى المعالجين من المرض والذين شفيوا منه مرضى اخرين فهو يساعد على معالجة هؤلاء.
- يلعب الاهل الدور الاكبر في الدعم النفسي والعاطفي .(13)

xii. **3 - ثالثاالمخاوف الناشئة بعد المعالجة والتى تستمر فترة طويلة**

1- التعامل مع التغيرات الشكلية .
2- القلق من عودة المرض ومن تطور مشكلات صحية.
3- الاستياء من هذا المرض والاضطرار للعلاج بينما الاخرون لا يفعلون ذلك.
4- اعتبارات تتعلق بالزواج وتشكيل عائلة .
5- مخاوف بطبيعة التعامل مع الاخرين من اصدقاء وزملاء وارباب عمل

ملاحظة: لا احد يختار ان يكون لديه سرطان ومن الطبيعي ان يكون هناك ردود فعل عاطفية وقلق اضافة للتأتر والاحباط والغضب الذي من الممكن ان يؤثر على نمو الشاب .(13)

xii. **4-التاثيرات المتاخرة بعد علاج NHL عند الاطفال:** وهذا يعتمك على

- نوع اللمفوما
- نمط العلاج الذي تلقوه
- جرعات المعالجة
- العمر في فترة علاجهم

من المهم مناقشة هذه التأثيرات التي من الممكن ان تحصل ومنها :

1- مشاكل قلبية رئوية بعد المعالجة الكيماوية والاشعاعية للصدر.
2- تغيرات القدرة الجنسية والانجابية.
3- تغيرات الوظيفة الفكرية وصعوبة في التعلم.
4- هشاشة العظام (osteoporosis).

5-بطء وانخفاض في النمو خاصة بعد نقل الخلايا الجذعية.
تطور لسرطانات ثانوية مثل الليوكيميا وهي ليست شائعة لكن ممكنة(13)

xii. 5- بقاء تقارير عن معالجة الطفل ب NHL

من المهم ان يكون الطفل قادر عندما يكبر ان يقدم لطبيبه الجديد جميع التفاصيل المتعلقة بحالته المرضية عن السرطان والتشخيص وايضا العلاج ولذا نقوم بالتالي :

- طباعة التقادير النسيجية للخزعة والجراحة.
- طباعة تقرير العملية بحال تم اجراء جراحة للطفل.
- طباعة تقرير بقاء الطفل في المشفى وملخصات اعدها الطبيب لأرسال الطفل للمنزل.
- قائمة بالجرعات الكيماوية الاخيرة و غيرها من الادوية التي تلقاها.
- بحال تلقي الطفل معالجة شعاعية فهنا نكتب ملخصا عن :

- نوع الاشعة
- كميتها
- نمطها
- جرعتها
- متى واين تعرض لها . (13)

xiii. مشعر الانذار العالمي :(The International Prognostic Index (IPI)):(1)

1. العمر فوق 60 سنة.
2. مرحلة IIIاو IV من المرض.
3. وجود اكثر من عقدة لمفاوية.
4. ارتفاع مستوى(LDH)في المصل.
5. تقييم قدرة اداء الفرد للقيام بمهامه اليومية دون مساعدة.

ان عدد نقاط الخطر المدرجة في مشعر الإنذار العالمي تحدد مدى الخطر على الفرد وتسمح بالتنبؤ بخطر النكس.(1)

والجدول رقم (1)يوضح مشعر الإنذار العالمي ونقاط الخطورة :

عدد النقط	الخطورة
1-0	خطورة منخفضة
2	متوسط خطورة منخفض
3	متوسط خطورة مرتفع
5-4	خطورة عالية

بحال كانت الاعمار اصغر من 60 سنة فهنا يصبح جدول مشعر الإنذار العالمي المعدل حسب العمر ونقاط الخطورة كالتالي كما هو موضح في الجدول (2):

عدد النقط	الخطورة
0	خطورة منخفضة
1	متوسط خطورة منخفض
2	متوسط خطورة مرتفع
3	خطورة عالية

xiv. النموذج التنبؤي ل NHL:

الهدف من هذا المشروع

تطوير نظام تصنيف المرضى المصابين بـ**NHL** وبل أخص النمط سريع التقدم (العدواني)تبعا للسمات السريرية المعترف بها عالميا .

وهو قابل للتطبيق لجميع مرضى (IPI)وتعكس هذه السمات السريرية ما يلي :

1. النمو والاجتياح المحتمل للمرض(مرحلة الورم-مستوىLDHفي المصل-عدد المواقع المرضية خارج العقد).
2. اداء المريض اليومي واستجابته للورم.
3. قدرة المريض على تحمل العلاج المكثف.

بحال المرضى الأصغر من 60سنة(مشعر الانذار العالمي المعدل) تستعمل المجموعات الفرعية لهذه السمات السريرية(مرحلة الورم-مستوىLDHفي المصل) والتي ترتكز على :

- معدل الاستجابة الكاملة.
- معدل النكس في الاستجابة الكاملة.

مقاس او حجم المجتمع وتوع المؤسسات المرجعية ومراكز الدراسة تساعد في ضمان اشتقاق المشعر العالمي ومؤشر العمر المعدل من مجموعة ممثلة واسعة.

اذا كان الهدف هو المقارنة بين المرضى المعالجين في تجارب محددة وخاصة 'ايضا الارقام النسبية للمرضى في جميع المجموعات المعرضة للخطر يجب ان تُلاحظ ، والهدف هو تحديد المُرشحين للتجربة العلاجية مرضى يتوقع بقاءهم 5 سنوات وهم اقل من 50%من النظام المعياري .

قد يتجاوب مع مرضى محددين ليكونوا في اعلى المتوسط الاعلى وربما حتى متوسط خطورة منخفض تبعا للمشعر العالمي .

نماذج المجربين مصممة خصيصا للعمر الاصغر من 60 سنة والمجتمع الهدف ممكن ان يكون مرضى ذوي خطورة متوسطة او عالية محددة للعمر (مشعر العمر العالمي).

- **يجب مقارنة المناهج العلاجية ومطابقة العمر في المجتمع الاحصائي لان المرضى الاصغر عمرا لديهم النتائج الاكثر ملائمة.**
- **امكانية تحديد المرضى الذين دخلوا الهدأ الكاملة للمرض لكنهم عرضة لخطر ازدياد النكس المعاود.**
- **هناك ارتباط كبير بين السمات السريرية لخطر ازدياد النكس وبين تناقص مرجح ببدأ هدأة مرض كاملة**

تم تطوير المشعر العالمي خصيصا للتنبؤ بنتائج المرضى ذوي(**NHL**)سريع التقدم (العدواني)والتي بالتالي قد تمتلك قيمة تحذيرية لمرضى اللمفوما والتي هي خاملة او كسولة نسيجيا.

اخيرا:

من المهم ان نعرف ان سمات الانذار السريري مشتقة من المشعر العالمي وهي جزا من المتغيرات البديلة التي تعكس التغاير الجيني ل NHL العدواني .

المؤشر العالمي والمؤشر المعدل يستعمل لتعيين المجموعات المعرضة للخطر والمقارنة بين المناهج العلاجية.(14)

xv. معيار استجابة اللمفوما (15)

يستعمل الـ PETفي تحديد مرحلة المرض ومن ثم اعادة تحديد المرحلة لتقييم الاستجابة للعلاج، وهناك اعتبارات لاستعماله حيث انه يعتمد على نمط الليمفوما وتعطشها لل FDG وخاصة للأنماط العدوانية ولا يستعمل مع الانماط الكسولة لكونها قليلة التعطش للFDG .

تقييم نقي العظم :

يتم تقيم الاستجابة للعلاج باستعمال خزعة نقي العظم التي يطبق عليها الاختبارات الكيماوية المناعية ولا تفي هذه الاختبارات لوحدها بل يجب اخذ بقية الاختبارات

قياس العقد اللمفاوية :

- قياس محور العقدة الكبير اذا وصل ل 1,5 سم فهذا يعتبر مرضيا بغض النظر عن قياس المحور الصغير .
- اذا تراوح قياس محور العقدة اللمفاوية الكبير بين 1,1 ل 1,5 سم فهي تعتبر مرضية اذا كان المحور الصغير اكبر من 1سم
- جميع العقد اللمفاوية اذا كان المحور الصغير او الكبير اصغر او مساوية لل1سم فهي تعتبر طبيعية.
- **المرض ممتد خارج العقد اللمفاوية**:
- هنا يتم اخذ محاور الطحال بحال الأفات الكبدية بشكل مشابه للعقد او تقيم المرض بما يحدثه من انصباب جنب او استسقاء، او افة عظمية ،وجميعها تسجل على انها موجودة او غائبة.

- فاذا ثابرت تلك الموجودات على سلبيتها هنا يتم تأكيد النتائج بفحوصات نسيجية.

15-أ : **الاستجابة الكاملة :**

هي اختفاء كل الادلة السريرية للمرض واعراضه

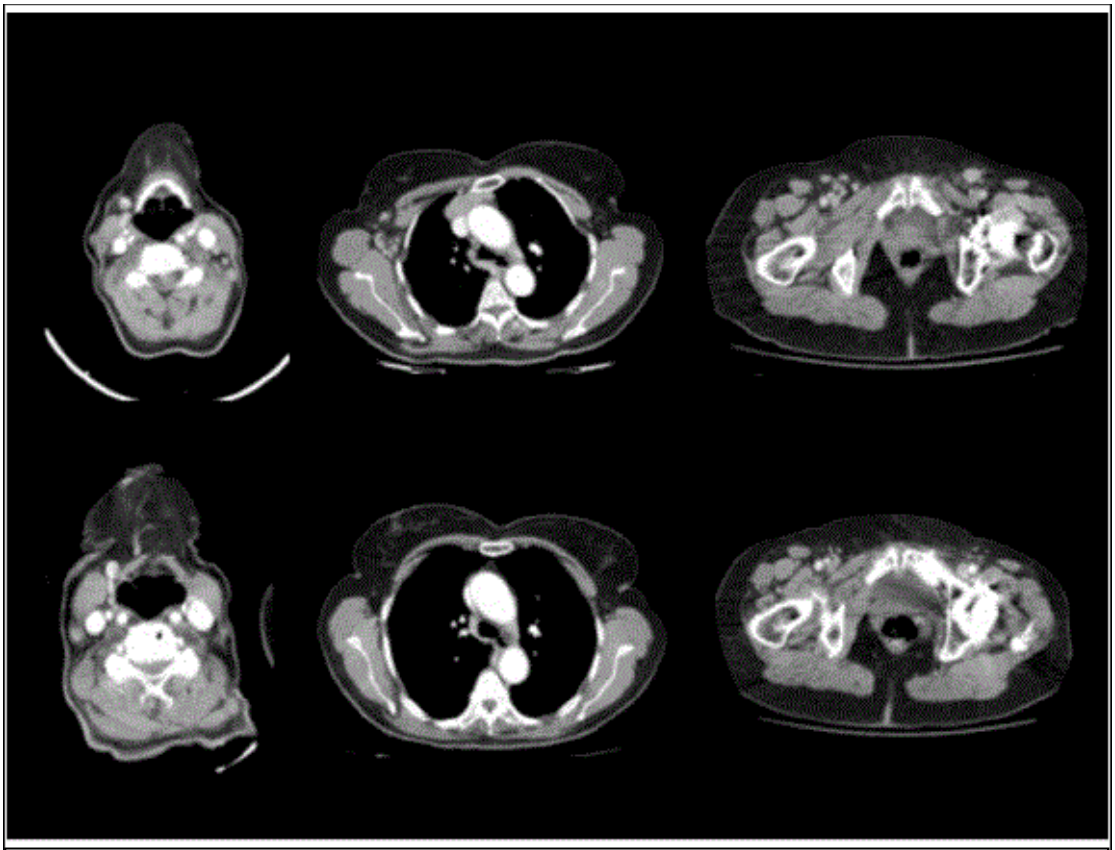
يجب ان تقابل المعايير التالية :

1- غياب كامل لجميع الادلة السريرية او قابلية التحري عن المرض والاعراض التي كانت موجودة قبل العلاج.
2- الكبد والطحال: اذا أُعطوا علامة التضخم قبل المعالجة اما عبر التقصي الفيزيائي او المسح باستعمالCT ليس من المفترض ان يكون واضحا بعد العلاج وسيكون المقاس طبيعيا ويتم تأكيده بالتصوير.
اما العقيدات فأنها ترتبط مع الليمفوما ويجب ان لا تظهر بعد المعالجة
- ان تحديد تورط الطحال ليس دائما ممكنا لان الطحال قد يكون طبيعي الحجم ويحوي سرطان ضمن العقد اللمفاوية
- ان الطحال الموسع قد يكون بسبب الاختلاف التشريحي وحجم الدم والاستعمال لعوامل النمو وغيرها من الاسباب المتعلقة بالليمفوما.

3- عدم ظهور ارتشاح في نقي العظم بعد المعالجة والخزعة يجب ان تكون كافية للفحص ولتأكيد الاستجابة .
4- جميع العقد اللمفاوية والكتل يجب ان يتم تغطية حجمها الطبيعي كم تم مشاهدته بCT (1,5 سم لتلك ذات المحاور الكبيرة لتلك التي كانت اكبر قبل المعالجة).
العقد اللمفاوية المتأثرة سابقا وكان لديها مقاسا يتراوح بين 1,1سم و1,5 سم للعقد ذات المحاور الكبيرة والتي كان محورها الصغير اكبر من 1سم قبل العلاج ويجب ان لا يساوي طول المحور الصغير بعد العلاج 1 سم.

تبعا للشراهة لل FDG فان نتائج مسح ال PETالايجابة قبل العلاج تصبح سلبية بعد العلاج حتى وان وجد كتل متبقية بعد العلاج

والصورة توضح الاستجابة الكاملة للعلاج لدى مسنة بعد العلاج (15)



شكل (11)يوضح الاستجابة الكاملة لأمرأة مسنة بعد المعالجة

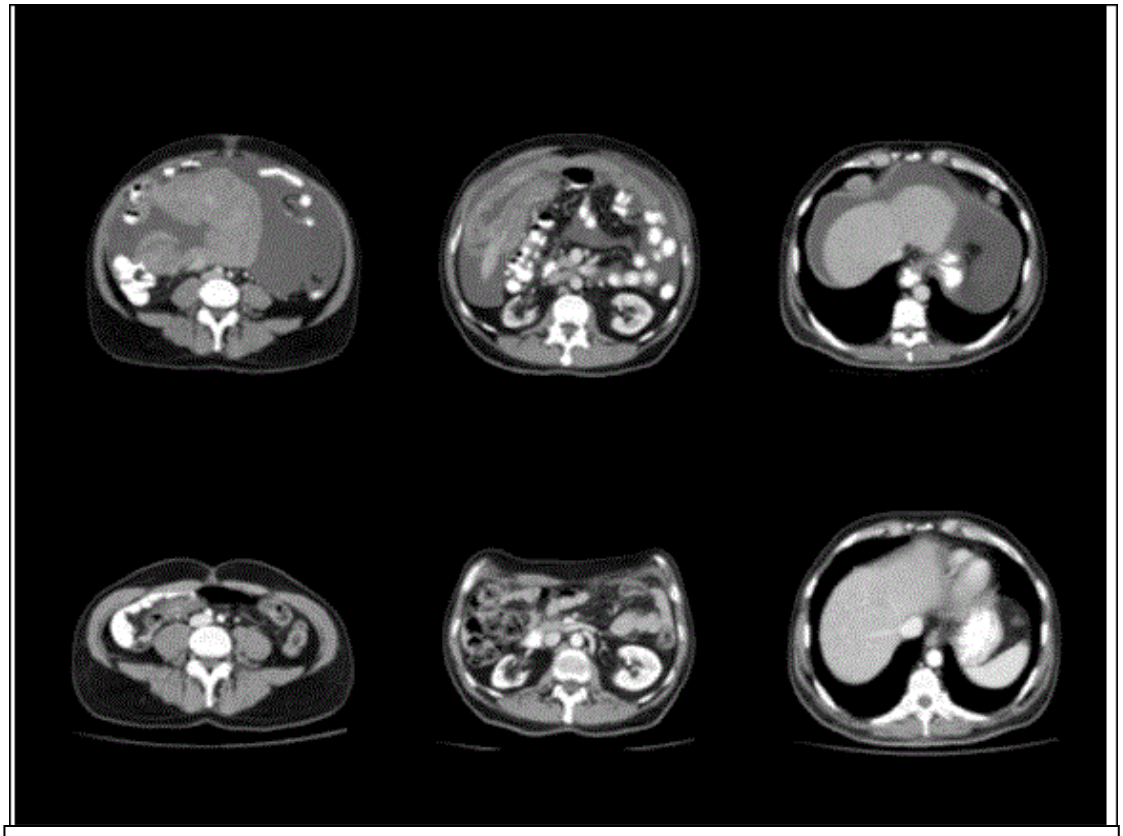
15-ب :**الاستجابة الجزئية :**

هي انخفاض مجموع كل الاعتلال لأقل من 50%.

- ☒ عدم وجود اي زيادة في قياس العقد ايضا الموجودة في الكبد والطحال.
- ☒ ان تنخض العقد الكبدية و الطحالية لحوالي 50%من مقاسها وبحال العقد المفردة يجب ان ينخفض مقاس محورها الكبير لحوالي 50%.

- ☒ استثناء العقد الكبدية و الطحالية يجب تقييم وجود بقية الاعضاء مع قابلية قياس المرض الممكنة.
- ☒ تقييم نقي العظم ليس لع علاقة بتحديد الاستجابة الجزئية اذا كانت موجبة قبل العلاج على كل حال يجب تحديد نمط الخلايا في هذه الحال.
- ☒ عدم وجود ادلة عن مواقع مرض حديدة .
- ☒ شراهة الخلايا للFDG في المرضى الذين لم يخضعوا ل مسح الPET قبل المعالجة او مع نتيجة PET ايجابي قبل المعالجة اما بعد المعالجة يجب ان تكون ايجابية على الاقل واحدة من المواقع المتأثرة سابقا .
- ☒ اللمفوما مع شراهة FDG متغيرة او غير معروفة ،في المرضى الذين لم يخضعوا ل مسح الPET قبل العلاج ومع نتيجة PET سلبية وهنا معيار تطبيق ال CT قابل للتطبيق.
- ☒ المرضى مع ليمفوما جريبيات او لمفوما ضخمة الخلايا فان مسح ال PET منصوح به فقط اذا كان هناك واحد او على الاكثر آفتين باقيتين وخُفضَت ل 50% واكثر تبعا ل مسح الCT وهؤلاء المرضى من النادر ان توجد لديهم نتائج مسح PET سلبية ويجب تصنيفهم ضمن مجموعة الاستجابة الجزئية .

والصورة التالية توضح استجابة جزئية لمسن بعد العلاج .



شكل (12)يوضح الاستجابة الجزئية لرجل مسن بعد المعالجة

النتيجة :

من المهم اجراء تقييم صحيح ومعياري للاستجابة العلاجية من المرضى الذين يعانون من سرطان الغدد اللمفاوية ويجب ان تندرج في الممارسات اليومية لأخصائي الاشعة .(15)

xvi. الخلاصة :

في اي حاله مرضية ان فهم النواحى السريرية والمخبرية ،يشكل جزءا مهما من التشخيص في حين تاتي الفحوصات النسيجية في مرض NHL حاسمة للتشخيص الدقيق الذى بدوره لا يفيد فقط فى تحديد المرحلة والنمط بل انه ايضا يكون فاعلا فى تركيز وتوجيه المعالجة الافضل تبعا للحاله .

وهذه المعالجات ما عادت محصورة فقط بالانماط المعتادة بل ان خطا العلم باتت تحاول ايجاد حلول افضل واكثر نوعية لتكون اكثر فعالية وتخفيفا لآلام المرض لدى المريض .

ويجب ان لا نغفل عن اذهاننا ان الدعم النفسي يشكل حيزا هاما من مراحل العلاج قبل وبعد الشفاء

عافانا الله وابعد عنا المرض وسخرنا لتطوير افضل المعالجات لأعقد الامراض .

ودائما خطا العلم مستمرة لايجاد الدواء لاي داء

xvii. المراجع :

1)-**John Walter/NON HODGKIN,S LYMPHOMA**

2)-)-Samir Dalia, MD, Yaman Suleiman, MD, David W. Croy, MD, and LubomirSokol, MD, PhD/Association of Lymphomagenesis and the Reactivation of Hepatitis B Virus in Non-Hodgkin Lymphoma/cancer control/July 2015

3)-Omid Aminian1, Ali Abedi1, Farzaneh Chavoshi1, Mohammad Ghasemi2, FatemehRahmati Najarkolaei2/Evaluation of Occupational Risk Factors in Non-Hodgkin
Lymphoma and Hodgkin's Disease in Iranian Men/Iranian Journal of Cancer Prevention/2012of Oncology/2010

4)-Sandra S.C.M. Loves1, Lieuwe de Haan2, Simon M.G.J. Daenen3/Familial Aggregation of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). A Case Report/Hereditary Cancer in Clinical Practice 2006; 4(3) pp. 136-139

5)-M. B. Lens* & J. A. Newton-Bishop/An association between cutaneous melanoma and non-Hodgkin's
lymphoma: pooled analysis of published data with a review/Annals of Oncology/2005

6)-James O. Armitage, MD/Staging Non-Hodgkin Lymphoma/American Cancer Society, Inc., 2005

7)-)-national institute for health and care excellence signal technology appraisal/brintximabvedotin for treating relapsed or refractory systemic anaplastic large cells lymphoma

**8)-THIERRY PHILIP, M.D., CESARE GUGLIELMI, M.D., ANTON HAGENBEEK, M.D., RENIER SOMERS, M.D.,
HANS VAN DER LELIE, M.D., DOMINIQUE BRON, M.D., PIETER SONNEVELD, M.D.,
CHRISTIAN GISSELBRECHT, M.D., JEAN-YVES CAHN, M.D., JEAN-LUC HAROUSSEAU, M.D.,
BERTRAND COIFFIER, M.D., PIERRE BIRON, M.D., FRANCO MANDELLI, M.D., AND FRANCK CHAUVIN, M.D./ AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION AS COMPARED WITH SALVAGE CHEMOTHERAPY IN RELAPSES OF CHEMOTHERAPY-SENSITIVE NON-HODGKIN'S
LYMPHOMA/THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE/1995**

9)-G. Santini1A. M. Congiu1S. Nati1G. Marino1V. Nardi1M. Spriano1R. Vimercati1A. Rubagotti1C. A. Souza/Autologous stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphomas

**10)-Patrick J. Stiff, M.D., Joseph M. Unger, Ph.D., James R. Cook, M.D., Ph.D., Louis S. Constine, M.D., Stephen Couban, M.D.,
Douglas A. Stewart, M.D., Thomas C. Shea, M.D., PierluigiPorcu, M.D., Jane N. Winter, M.D., Brad S. Kahl, M.D.,
Thomas P. Miller, M.D., Raymond R. Tubbs, D.O., Deborah Marcellus, M.D., Jonathan W. Friedberg, M.D.,
Kevin P. Barton, M.D., Glenn M. Mills, M.D., Michael LeBlanc, Ph.D., Lisa M. Rimsza, M.D.,
Stephen J. Forman, M.D., and Richard I. Fisher, M.D./ Autologous Transplantation as Consolidation
for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma/The new england
journal of medicine/october 31, 2013**

11)-Dana F. Flavin1, 2/Non-Hodgkin's Lymphoma Reversal with Dichloroacetate/Journal

**12)-KTE-C19 for diffuse large B-cell
lymphoma and related disorders
– refractory disease or relapsed
post autologous stem cell
transplant/HORIZON SCANNING RESEARCH&INTELLIGENCE /2016**

**1)-13)-After Childhood Non-Hodgkin
Lymphoma Treatment/American Cancer Society/2016**

14)-A PREDICTIVE MODEL FOR AGGRESSIVENON HODGKIN,S LYMPHOMA/THE NEW ENGLAND JURNAL FOR MEDICINE

15)-E. Gálvez González, B. Prieto Hernández, M. Villanueva Delgado, N. AlegreBorge, C. BermúdezLópez, A. Garrote Pascual; Salamanca/ES/Response criteria for lymphoma/EPOS