

## اللمفومات

### Lymphomas

تنشأ هذه الأورام من النسيج اللمفاوي وتشخص من خلال الموجودات المرضية على الخزعة كلمفوما هودجكن ولمفوما لا هودجكن.

ينشأ معظمها من الخلايا البائية.

تصنف لمفوما لا هودجكن كأورام عالية أو منخفضة درجة الخباثة اعتمادا على معدل تكاثرها.

اللمفومات عالية الدرجة high grade: تنقسم بسرعة وتتطور عادة خلال أسابيع قبل وضع التشخيص وقد تكون مهددة للحياة.

اللمفومات منخفضة الدرجة low grade: تنقسم ببطء وقد تتطو لأشهر قبل وضع التشخيص وسيرها عادة مخاتل.

### لمفوما هودجكن

#### Hodgkin lymphoma

تشكل خلية ريد-سترنبرغ Reed-Sternberg العلامة النسيجية في لمفوما هودجكن وهي خلية لمفاوية كبيرة من منشأ بائي. تتواجد هذه الخلية غالبا بأعداد صغيرة وتكون محاطة بأعداد كبيرة من الخلايا التائية الارتكاسية السليمة والبلازميات والحمضات.

#### الوبائيات والآليات المرضية:

الحدوث	● 4 حالات جديدة/100.000 شخص سنويا
الإصابة حسب الجنس	● رجحان خفيف للذكور 1/1.5
العمر	● العمر الوسطي 31 سنة ● ذروة الحدوث الأولى: 20-35 سنة ● ذروة الحدوث الثانية: 50-70 سنة
الآلية المرضية	● مجهول السبب ● أكثر شيوعا في الأشخاص بأرضية تعليمية جيدة والعائلات صغيرة العدد ● احتمال الحدوث 3 أضعاف عند وجود إنتان سابق بفيروس ايبشتاين بار لكن لم يتم إثبات أن الإنتان بفيروس ايبشتاين بار سبب مؤكد

## تصنيف منظمة الصحة العالمية النسيجي:

النسبة	التصنيف النسيجي	النمط
5%		لمفوما هودجكن العقيدية مع سيطرة للمفاويات
70% 20% 5% نادر	المصلب العقيدي مختلط الخلوية الغني بالمفاويات ناضب للمفاويات	لمفوما هودجكن الكلاسيكية

لمفوما هودجكن العقيدية مع سيطرة للمفاويات بطيئة النمو وموضوعة ونادرا ما تكون مميتة. تقسم لمفوما هودجكن الكلاسيكية إلى 4 تحت أنماط نسيجية حسب ظهور خلايا ريد-سترنبرغ والخلايا الارتكاسية المحيطة. النمط المصلب العقيدي أكثر شيوعا في الشباب وعند النساء. النمط مختلط الخلوية أكثر شيوعا عند المسنين. يشاهد نمط سيطرة للمفاويات عادة عند الذكور. النمط ناضب للمفاويات نادر ومن المحتمل أن يمثل لمفوما لا هودجكن كبيرة الخلايا أو لاتنسية.

## المظاهر السريرية:

ضخامة عقدية لمفاوية مطاطية غير مؤلمة عادة في العنق والحفرة فوق الترقوة. قد تكون العقد متموجة بالحجم. يمكن أن تشاهد عند مرضى النمط المصلب العقيدي كتل منصفية التي قد تكون لا عرضية، أو قد تسبب سعالا أو ضيقا بالتنفس.

تشاهد ضخامات عقدية معزولة تحت الحجاب عند التشخيص في أقل من 10% من الحالات. قد تشاهد ضخامة كبدية طحالية لكنها لا تشير دوما إلى إصابة هذه الأعضاء. انتشار المرض يكون من عقدة إلى أخرى مجاورة، أما الإصابة خارج العقد مثل العظم أو الدماغ أو الجلد فهي نادرة.

## الاستقصاءات:

تعتمد معالجة لمفوما هودجكن على مرحلة المرض عند التشخيص لذلك تهدف الاستقصاءات ليس فقط للتشخيص وإنما لتحديد مرحلة المرض.

- **تعداد الدم الكامل:** قد يكون طبيعيا. وجود فقر دم سوي الحجم والصباغ أو نقص لمفاويات يشكل عاملا إنذاريا سيئا. قد يشاهد ارتفاع حمضات أو ارتفاع عدلات.
- **سرعة التثفل:** قد تكون مرتفعة.
- **وظائف الكلية:** يجب التأكد منها قبل بدء العلاج.
- **وظائف الكبد:** قد تكون غير طبيعية في حال سلامة الكبد أو قد تشير لإصابته. يمكن أن تشاهد إصابة انسدادية بسبب العقد اللمفية الضاغطة.
- **ارتفاع LDH:** عامل إنذاري سيء.
- **صورة الصدر:** قد تظهر كتلة منصفية.

- التصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض يسمح بتحديد المرحلة. وجود إصابة كتلية (<10سم في كتلة عقدية واحدة) يشير لعامل إنذاري سيء.
- خزعة العقدة اللمفية: تؤخذ إما جراحيا أو بخزعة عبر الجلد موجهة بالتصوير الشعاعي. ظهر الخزعة في لمفوما هودجكن الكلاسيكية إيجابية CD15, CD30.

يتم تصنيف لمفوما هودجكن حسب أن آر بور Ann Arbor classification

تصنيف أن آر بور Ann Arbor

المرحلة	تعريفها
I	إصابة منطقة عقدية لمفاوية واحدة I، أو منطقة خارج لمفاوية I <sub>E</sub>
II	إصابة منطقتين عقديتين لمفاويتين أو أكثر II، أو إصابة منطقة خارج لمفاوية مع منطقة عقدية لمفاوية بنفس الجهة (فوق أو تحت) الحجاب II <sub>E</sub>
III	إصابة مناطق عقدية لمفاوية على جانبي الحجاب الحاجز مع III <sub>E</sub> أو بدون III إصابة خارج لمفاوية موضوعة أو إصابة الطحال III <sub>S</sub> أو الاثنين مع III <sub>SE</sub>
IV	إصابة منتشرة في واحد أو أكثر من الأنسجة خارج للمفاوية مثل الكبد، نقي العظم
يضاف لكل مرحلة	
A	غياب الأعراض العامة
B	حمى، تعرق غزير، نقص وزن <10% خلال 6 أشهر
البنى للمفاوية	العقد للمفاوية، الطحال، التيموس، حلقة فالداير، الزائدة، لويحات باير

### العلاج:

تاريخيا تم استخدام العلاج الشعاعي فقط للعقد المصابة بشكل فعال في المرحلتين IA أو IIA بدون عوامل إنذارية سيئة. التخطيط الجيد للعلاج الشعاعي مطلوب للحد من وصول الأشعة للأنسجة السليمة. يتم عادة الحفاظ على الخصوبة بعد العلاج الشعاعي. النساء الشابات الواتي يتلقين تشعيما للثدي بسبب إصابة صدرية لديهن خطر مرتفع لسرطان الثدي ويجب أن يخضعن لبرامج النخل للتحري عن سرطان الثدي.

المرضى الذين يستمرون بالتدخين بعد تشيع الرئة لديهم خطر الإصابة بسرطان الرئة. أظهرت التجارب السريرية أن نتائج المرضى في المراحل الباكرة أفضل عند إضافة العلاج الكيماوي. يعالج غالبية مرضى لمفوما هودجكن بالعلاج الكيماوي ثم العلاج الشعاعي.

يستخدم بروتوكول ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) بشكل واسع في العلاج.

يتضمن علاج المراحل الباكرة 4 أشواط ABVD مع إضافة العلاج الشعاعي للعقد المصابة.

يتم تقييم الاستجابة للعلاج سريريا وبالطبقي المحوري وكذلك بطرق التصوير الحديثة مثل PET (positron emission tomography).

يمكن لهذا البروتوكول أن يسبب سمية قلبية ناجمة عن الدوكسوروبيسين وسمية رئوية بسبب البليومايسين. حدوث العقم وعسر تنسج النقي/أو الابيضاض النقوي الحاد بعد العلاج منخفض في هذا البروتوكول.

يعالج المرضى بالمراحل المتقدمة للمرض بالعلاج الكيماوي فقط حيث يتلقون 6-8 أسواط ABVD ثم تقييم الاستجابة.

وكما في المراحل الباكرة فإن الوصول لهدأة سلبية PET يحمل قيمة تنبؤية لمعدل أفضل لهدأة طويلة الأمد. بشكل عام يكون معدل السيطرة على المرض لفترة طويلة والشفاء أخفض في المراحل المتقدمة. يجب أن يؤخذ زرع الخلايا الجذعية الذاتي بعين الاعتبار عند المرضى المعندين على العلاج.

#### الإنذار:

يحصل أكثر من 90% من مرضى المراحل الباكرة على هدأة تامة على العلاج الكيماوي المتنوع بعلاج شعاعي للعقد المصابة ويحصل الشفاء عند معظمهم.

التحدي الأكبر عند هؤلاء المرضى هو كيف يمكن إنقاص كمية العلاج الكيماوي وبالتالي إنقاص السمية على المدى البعيد دون إنقاص معدلات الشفاء الممتازة لديهم.

يحصل الشفاء عند 50-70% من مرضى المراحل المتأخرة.

يساعد المشعر (الحرز) الإنذاري العالمي (IPS) international prognostic score في تقدير فرصة الشفاء عند مناقشة الخطة العلاجية عند المريض.

المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج الكيماوي الأولي أو الذين ينكسون خلال سنة لديهم إنذار سيء لكن البعض يمكن أن يحصل على بقيا طويلة الأمد بزرع الخلايا الجذعية الذاتي. المرضى الذين ينكسون بعد سنة يمكن أن يحصلوا على بقيا طويلة الأمد مع العلاج الكيماوي لوحده.

#### المشعر الإنذاري العالمي (IPS) للمفوما هودجكن بالمراحل المتقدمة (II, IV)

تعطي نقطة لكل من عوامل الخطورة التالية في حال وجودها عند التشخيص		
● العمر <45 سنة	● المرحلة IV للمرض	
● الجنس المذكر	● الكريات البيض <15 x 10 <sup>9</sup> /مكل	
● ألبومين المصل >40 غ/ل	● نقص اللمفاويات >0.6 x 10 <sup>9</sup> /مكل	
● الخضاب >105 غ/ل	● >8%	
النقاط	البقايا الحرة من المرض لمدة 5 سنوات (FFP%)	البقايا الكلية لمدة 5 سنوات (OS%)
0	88	98
1	84	97
2	80	91
3	74	88
4	67	85
5 ≤	62	67

freedom from progression :FFP

overall survival :OS

## لمفوما لاهودجكن

## Non-Hodgkin lymphoma

تكاثر لمفاوي وحيد النسيلة لخلايا بائية (70%) أو تائية (30%).

يزداد حدوث لمفوما لاهودجكن مع العمر ليصل إلى 62.8 حالة/مليون شخص سنويا بعمر 75 سنة. كما يزداد المعدل العام 3% سنويا.

الوبائيات والآليات المرضية:

الحدوث	● 12 حالة جديدة/100.000 شخص سنويا
الإصابة حسب الجنس	● رجحان خفيف للذكور
العمر	● العمر الوسطي 65-70 سنة
الآلية المرضية	<ul style="list-style-type: none"> <li>● مجهول السبب</li> <li>● تظاهر متأخر للإنتان بـ HIV</li> <li>● أنماط خاصة من اللمفوما تترافق مع فيروسات مثل: <ul style="list-style-type: none"> <li>- فيروس EBV: لمفوما تالية لزرع الأعضاء</li> <li>- فيروس الحلا HHV8: لمفوما الانصبابات البدئية</li> <li>- HTLV: لمفوما/ابيضاض الخلايا التائية عند البالغين</li> </ul> </li> <li>● لمفوما المعدة تترافق مع الإنتان بالملوية البوابية HP</li> <li>● تترافق بعض اللمفومات مع إزفاءات صبغية: <ul style="list-style-type: none"> <li>- اللمفوما الجريبية: t(14;18) يترافق مع اضطراب في التعبير عن مركب bcl2 مما يثبط الموت الخلوي المبرمج</li> <li>- لمفوما بوركيت: t(8;14) يبدل وظيفة c-myc</li> <li>- لمفوما المعطف (مانتل): t(11;14) يبدل وظيفة cyclin D1</li> </ul> </li> <li>● اللمفوما التي تحدث في حالات نقص المناعة الخلقي وعند المرضى المثبطين مناعيا بعد زرع الأعضاء</li> </ul>

اعتمد التصنيف السابق للمفوما على المظاهر النسيجية، بينما يعتمد التصنيف الحالي لمنظمة الصحة العالمية WHO على السلالة الخلوية (بائية أو تائية) بالإضافة للمظاهر السريرية والنسجية، الشذوذات الصبغية، والواسمات السطحية للخلايا الخبيثة.

سريريا العامل الأكثر أهمية هو الدرجة التي تعكس معدل تكاثر الخلايا.

لمفوما لاهودجكن عالية الدرجة: معدل التكاثر عال، تصبح عرضية بسرعة، قاتلة إن لم تعالج، لكنها يمكن أن تشفى.

لمفوما لا هودجكن منخفضة الدرجة: معدل التكاثر منخفض، قد تكون لا عرضية لعدة أشهر، سيرها مخاتل لكنها غير قابلة للشفاء بالعلاج الكيماوي التقليدي.

تلتقي حالات لمفوما لا هودجكن في العالم المتحضر إما لمفوما بائية كبيرة الخلايا منتشرة (عالية الدرجة) diffuse large B-cell lymphoma أو لمفوما جريبية (منخفضة الدرجة) follicular lymphoma. الأشكال الأخرى للمفوما هودجكن: لمفوما بوركيت، لمفوما مانتل، لمفوما مالت و اللمفوما التائية أقل شيوعا. **المظاهر السريرية:**

على العكس مما هو في لمفوما هودجكن تكون لمفوما لا هودجكن غالبا منتشرة عند التشخيص بما في ذلك المناطق خارج العقدية. يشكو المريض من ضخامات عقدية لمفاوية قد تترافق مع أعراض عامة: حمى، نقص الوزن، تعرق وحكة. تشمل الإصابة خارج العقدية: نقي العظم، الأمعاء، الدرق، الرئة، الجلد، الخصيتان، الدماغ وبشكل أندر العظم. إصابة نقي العظم أكثر شيوعا في اللمفوما منخفضة الدرجة (50-60%) منها في اللمفوما عالية الدرجة (10%).

تشمل متلازمات الانضغاط: انسداد الأمعاء، الحبن، انسداد الأجوف العلوي وانضغاط الحبل الشوكي. يتبع تصنيف لمفوما لا هودجكن نفس النظام المتبع في تصنيف لمفوما هودجكن (تصنيف أن اربور). لكن من المحتمل ان تكون لمفوما لا هودجكن بالمراحل III و IV عند التشخيص أكثر منها في لمفوما هودجكن.

#### الاستقصاءات:

تطلب نفس الاستقصاءات المطلوبة في لمفوما هودجكن لكن يضاف لها ما يلي:

- بزل نقي العظم والخزعة.
- التنميط المناعي للمستضدات السطحية للتمييز بين اللمفوما البائية والتائية. يمكن إجراء التنميط على الدم، نقي العظم، العقدة اللمفية.
- الدراسة الصبغية للبحث عن الإزفاءات وإجراء الدراسة الجزيئية لمستقبلات الخلايا التائية، أو إعادة ترتيب مورثة الغلوبولين المناعي.
- عيار الغلوبولينات المناعية حيث يمكن أن تترافق بعض اللمفومات مع اعتلال وحيد النسيلة IgG أو IgM يمكن أن يستخدم كمشعر لمراقبة الاستجابة للعلاج.
- معايرة حمض البول حيث تترافق بعض اللمفومات العدوانية عالية الدرجة مع مستويات عالية من حمض البول الذي يمكن أن يؤدي لقصور كلوي عند بدء المعالجة.
- تحري HIV: في حال وجود عوامل خطر.

## العلاج:

### اللمفوما منخفضة الدرجة:

المرضى اللاعرضيون لا يحتاجون لعلاج.

تستطب المعالجة عند وجود أعراض جهازية واضحة، ضخامات عقدية مزعجة للمريض أو تؤدي لحدوث تشوهات، فشل نقي العظم ومتلازمات الانضغاط.

الخيارات العلاجية في اللمفوما الجريبية:

- العلاج الشعاعي: يستخدم في المرحلة الموضعة I والتي هي نادرة.
- العلاج الكيماوي: يستجيب معظم المرضى للعلاج الفموي بالكلورامبوسيل وهو دواء تحمله جيد لكنه غير شاف. يؤدي العلاج الكيماوي المكثف عند المرضى الشباب إلى نوعية حياة أفضل لكن دون زيادة معدل البقيا.
- الأضداد وحيدة النسيلة المونسنة humanized (العلاج الحيوي biological) تستخدم لاستهداف المستضدات السطحية على الخلايا الورمية مؤدية لموت الخلية المبرمج بشكل مباشر.
- ريتوكسيماب Rituximab: ضد وحيد النسيلة موجه ضد CD20 يؤدي لاستجابة سريرية دائمة عند 60% من المرضى عند إعطائه لوحده، ويعمل بالتأزر عند مشاركته مع العلاج الكيماوي.
- يعطى ريتوكسيماب R بالمشاركة مع سيكلوفوسفاميد، فينكريستين والبردنيزولون (R-CVP) كخط علاجي أول.

- زرع الخلايا الجذعية: هناك اهتمام خاص حول دور العلاج الكيماوي بجرعات عالية مع زرع الخلايا الجذعية عند المرضى الناكسين. هذه الجرعات العالية من العلاج الكيماوي تحسن من البقيا الحرة من المرض لكن ما نزال نحتاج للانتظار والمتابعة لفترة أطول قبل الاستنتاج بحصول الشفاء.

### اللمفوما عالية الدرجة:

يحتاج مرضى اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL) إلى العلاج عند التشخيص.

- العلاج الكيماوي: يعالج معظم المرضى (<90%) بالمشاركة الكيماوية الوريدية عادة بروتوكول CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone). أدت مشاركة العلاج الكيماوي CHOP مع العلاج الحيوي (R) rituximab إلى زيادة معدل الاستجابة التامة وتحسن البقيا الكلية (البقيا 10 سنوات زادت من 27.6% إلى 43.5%). لذلك يعتبر حاليا R-CHOP هو الخط العلاجي الأول في اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة في المرحلة II وما فوق.
- العلاج الشعاعي: يستطب عند المرضى بالمرحلة I بدون ضخامات كتلية bulky. كذلك يستطب عند عدم زوال الضخامة العقدية بعد العلاج الكيماوي وفي الضخامات الكتلية. كذلك يستطب في انضغاط الحبل الشوكي ومتلازمات الانضغاط الأخرى.
- زرع الخلايا الجذعية الذاتية: يفيد في الحالات الناكسة المستجيبة على العلاج الكيماوي.

## الإذار:

سير اللمفوما منخفضة الدرجة مخاتل على شكل هجوع ونكس مع متوسط بقيا كلي 10 سنوات. يحدث التحول نحو لمفوما عالية الدرجة عند 3% سنويا وتكون البقيا أقل.

في اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة التي تعالج ببروتوكول R-CHOP يستجيب 75% للعلاج في البداية، و50% لديهم بقيا حرة من المرض لمدة 5 سنوات.

يحدد إنذار مرضى لمفوما لاهودجكن بشكل أفضل بناء المشعر الإنذاري الدولي international prognostic index (IPI):

في اللمفوما عالية الدرجة تتراوح البقيا لمدة 5 سنوات من 75% عند المرضى منخفضي الخطورة (العمر >60 سنة، المرحلة I, II، إصابة وحيدة أو قليلة خارج العقد، LDH طبيعية، الحالة الأداثية جيدة) إلى 25% عند المرضى مرتفعي الخطورة (تقدم العمر، المراحل المتقدمة، وجود أمراض مرافقة، ارتفاع LDH).

يتزافق النكس مع استجابة أقل للعلاج الكيماوي (البقيا 5 سنوات >10%) لكن في المرضى أقل من 65 سنة تحسنت البقيا بزراع الخلايا الجذعية.

## المشعر الإنذاري العالمي (IPI) للمفوما لاهودجكن

تعطى نقطة لكل من عوامل الخطورة التالية في حال وجودها عند التشخيص			
العمر <60 سنة	•	المرحلة III, IV للمرض	•
LDH مرتفع	•	إصابة خارج عقدية <1	•
الحالة الأداثية ≤2	•		
المرضى المعالجون ببروتوكول CHOP			
النقاط	مجموعة الخطر	البقيا الكلية لمدة 5 سنوات (OS%)	الهدأة التامة (CR%)
1-0	منخفض الخطورة	73	87
2	منخفض متوسط الخطورة	51	67
3	عالي متوسط الخطورة	43	55
5-4	عالي الخطورة	26	44
المرضى المعالجون ببروتوكول R-CHOP			
النقاط		البقيا الكلية لمدة 3 سنوات (OS%)	البقيا الحرة من ترقى المرض (PFS%)
1-0		91	87
2		81	75
3		65	59
5-4		59	50

## لمفوما بوركيت Burkitts lymphoma:

ورم سريع النمو وشديد الخطورة جدا.

يندر حدوثه لدى البالغين، إذ يشكل أقل من 1% من لمفوما لاهودجكن، لكن تصل هذه النسبة إلى 30% لدى الأطفال.

يبلغ متوسط العمر في الشكل الكهلي 31 سنة، وإصابة الذكور أكثر من الإناث. له ثلاثة أشكال سريرية:

1- الشكل الوبائي (endemic): ويشاهد في إفريقيا ولـ EBV دور في تطوره.

2- الشكل الفرادي (sporadic): ويشاهد في البلاد الغربية.

3- الشكل المرافق لضعف المناعة ويشاهد لدى مرضى الإيدز.

يتظاهر الشكل الإفريقي بإصابة الفكين.

بينما يتظاهر الشكل الغربي بضخامة عقد لمفية، أو كتلة بطنية، وينتشر المرض بسرعة إلى النقي والجهاز العصبي المركزي وإلى جميع أنحاء الجسم الأخرى.

ينشأ هذا الورم على حساب الخلايا البائية الناضجة العذراء، أي قبل تعرضها لأي مستضد.

ويشاهد فيها الشذوذ الصبغي t(8;14) الذي يجمع المورثة المسرطنة c-myc oncogene إلى مورثة السلسلة الثقيلة للغلوبولين المناعي.

كما يمكن مشاهدة الشذوذ t(8;22) أو t(2;8) حيث تأتي المورثة c-my إلى جوار مورثة السلسلة الخفيفة كإبنا أو لإمبدا. تؤدي الشذوذات الصبغية المذكورة إلى زيادة في إنتاج المورثة السرطانية c-myc وفي النهاية نشوء الورم.

### المعالجة:

يجب البدء بالمعالجة بالسرعة القصوى من وضع التشخيص إن أمكن، وتتكون المعالجة من عدة أدوية كيميائية وبجرعات عالية منها السيكلوفوسفاميد والميتوتركسات والسيترابين. ويجب إعطاء معالجة داخل السيساء intra thecal لكل المرضى.

بتطبيق معالجات كهذه يمكن شفاء 70-80% من المرضى الأطفال والكبار، ولا يوجد معالجة ناجعة لحالات النكس.