مراجع لكافة طلاب الجامعات السورية

محاضرات - سلايدات - اختبارات

مناهج عربية

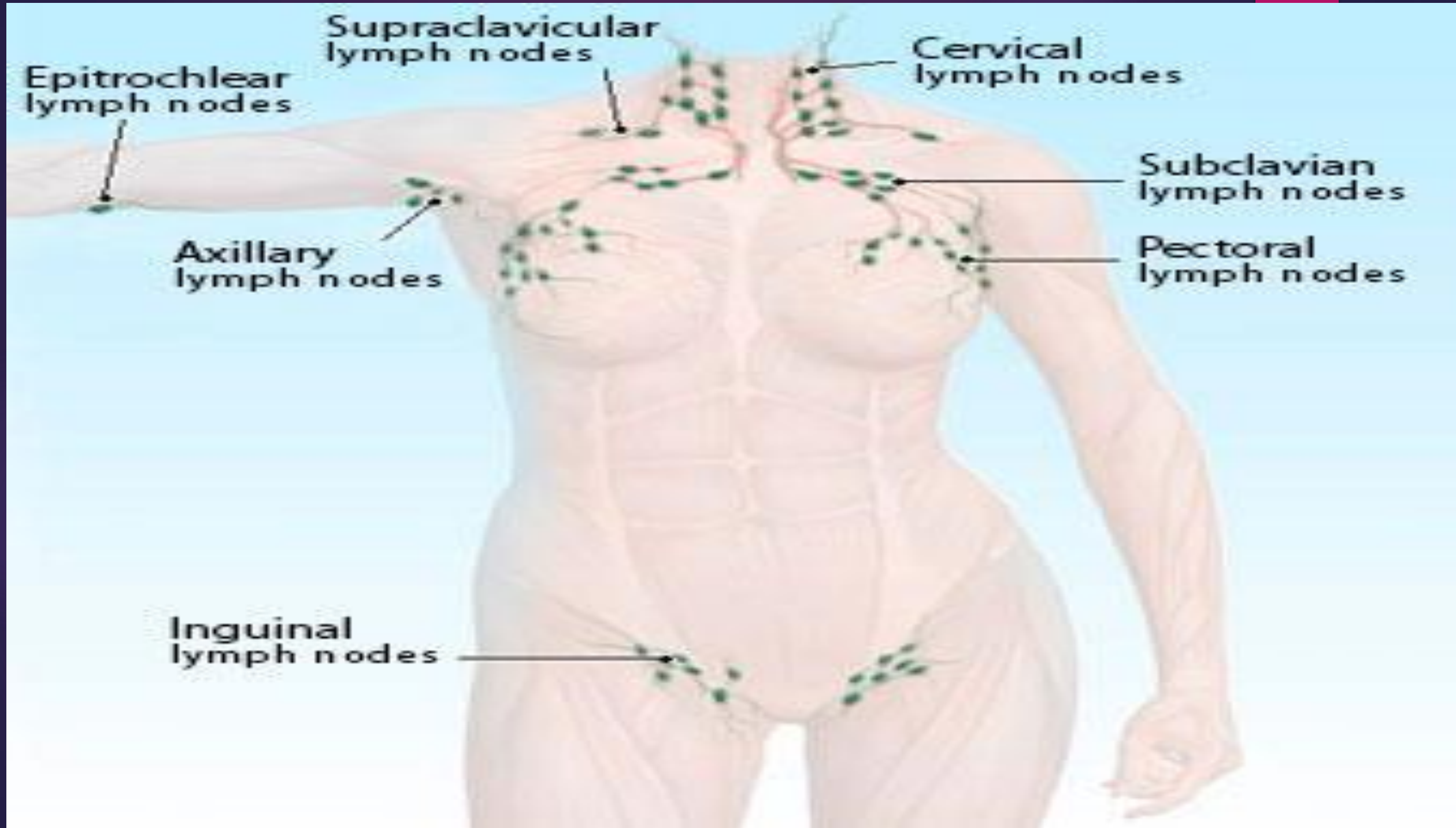
arabeducationsite.com

اللمفوما Lymphoma

- تعرَف اللمفوما بأنها تكاثر عشوائي خبيث يحدث على حساب الخلايا اللمفاوية[4] (البائية أو التائية) أينما وجدت سواءً داخل الجهاز اللمفاوي أو خارجه.
- لا يقتصر وجود اللمفوما على العقد اللمفاوية (تشكل العقد اللمفاوية أكانت السطحية أم العميقة موطناً لـ 70-75% من اللمفومات) وأينما وجدت الخلية اللمفاوية فمن الممكن أن يحدث تنشؤ خبيث على حسابها، مثلاً: لمفوما الأمعاء وهي شائعة في بلادنا، لمفوما الدماغ، لمفوما الكبد وإن كانت نادرة جداً.

التوزع التشريحي لمجموعات العقد اللمفية

الرأس	الخلف	القذالية، الخشائية/خلف الأذن، النكفية: السطحية والعميقة (أمام الأذن، تحت الأذن، ضمن الغدة)
	الأمام	الوجهية (الشدقية والأنفية الشفوية)، تحت الفك السفلي، تحت الذقنية
العنق	السطحية	أمامية (أمام العضلة القترائية)، جانبية(جانب العضلة القترائية)
	العميقة	رقبية أمامية عميقة (أمام الرغامى، حول الرغامى، أمام الحنجرة، الدرقية)، رقبية جانبية عميقة (علوية، سفلية، خلف البلعوم، الوداجية
	أخرى	(VIrchow's) فوق الترقوة اليسرى
الإبط والذراع		الإبط: (العضدية، الصدرية، تحت الكتفية، المركزية، القمّية الذراع: (**فوق البكرية**، الدالية الصدرية)
الصدر		حول القص، ضمن الأوراب، فوق الحجاب الحاجز، الرغامية القصبية (العلوية، السفلية، القصبية الرئوية، حول الرغامية، ضمن الرئوية)
البطن	حول الأبهر	خلف الأبهر، جانب الأبهر، أمام الأبهر (الزلاقية: المعدية والكبدية والطحالية، المساريقية العلوية: اللفائفية الكولونية والمساريقية الكولونية، المساريقية السفلية: حول المستقيمية)
	أخرى	الحرقفية: الباطنة والظاهرة والعجزية، خلف البريتوانية
الساق		الإربية: العميقة (Cloquet's node) والسطحية، **المأبضية**


Supraclavicular lymph nodes
Cervical lymph nodes
Epitrochlear lymph nodes
Subclavian lymph nodes
Axillary lymph nodes
Pectoral lymph nodes
Inguinal lymph nodes

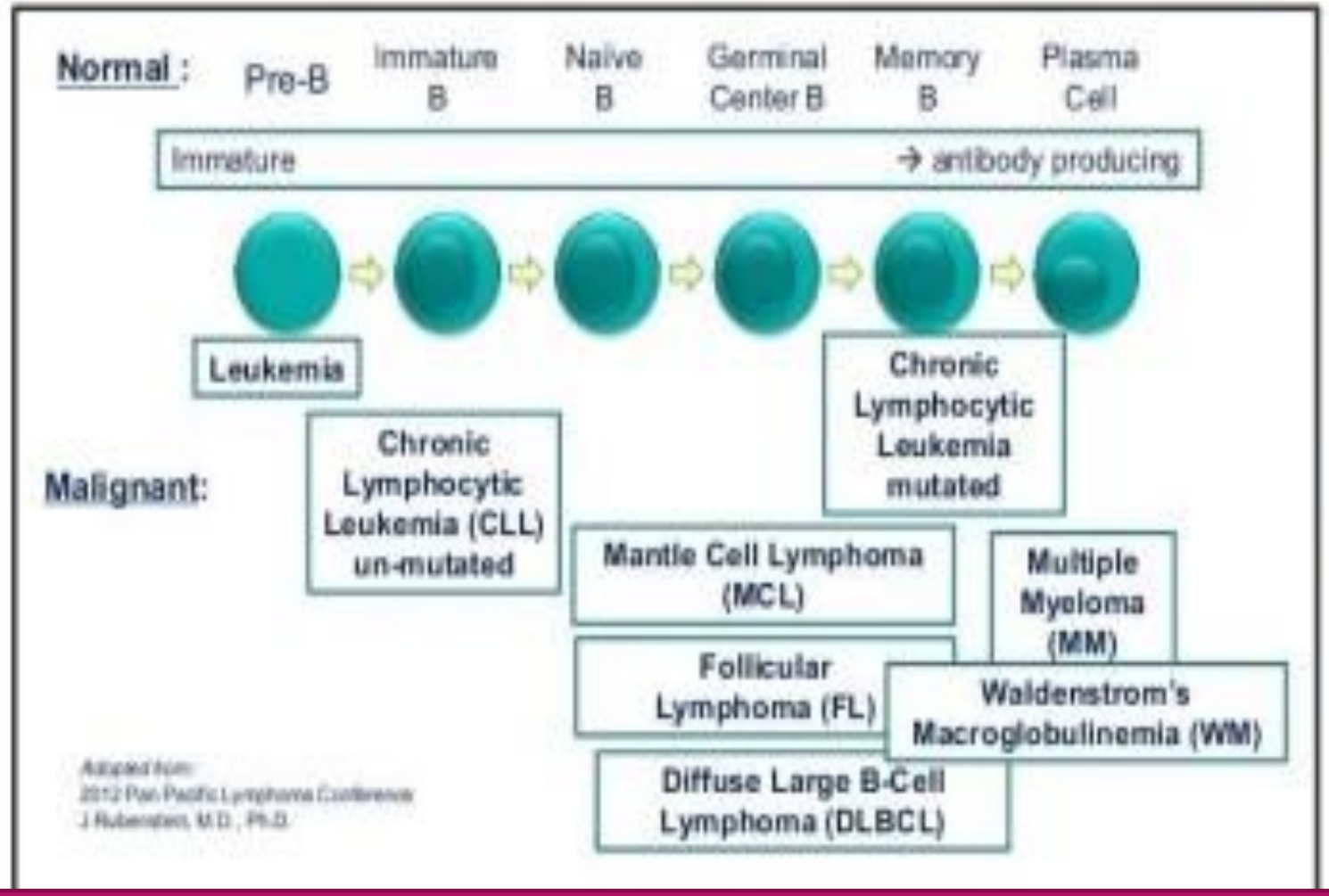
☜ تُقسم خباثات الخلايا اللمفاوية إما:

1-ابيضاضات (على حساب نقي العظم) وقد ترتشح بالمحيط (من المركز إلى المحيط).

2- لمفومات (أورام لمفية صلبة): تبدأ في أماكن تواجد الخلية اللمفاوية في المحيط وقد ترتشح في النقي وتتحول إلى ابيضاضية في مراحل متقدمة (من المحيط إلى المركز).

☜ يمكن أن تنشأ اللمفوما في أي مرحلة من مراحل تطور وتمايز الخلية اللمفاوية[5] :

مرحلة الخلية البائية	اسم الخباثة التي تنشأ عنها
Precursor B lymphoblast	Precursor B lymphoma\leukemia (B-ALL)
Naïve B Cell	CLL + SLL + Burkitt Lymphoma+ Hairy cell Leukemia
Mantle Lymphocyte	Mantle cell lymphoma
Centroblast & Centrocyte	Follicular lymphoma+ DLBCL[6]
Marginal Lymphocyte	Marginal zone lymphoma (MALToma[7])
الخلايا اللمفاوية البلاسمية Lymphoplasmacyte	Lymphoplasmacytic lymphoma + داء فالدنستروم Waldenstrom Macroglobulinemia
Memory cell	CLL + SLL
Plasmacyte	الورم النقوي العديد Multiple Myeloma



ملاحظات على الجدول:

1- الابيضاض اللمفاوي المزمن هو تكاثر يبدأ في نقي العظم على حساب لمفاويات (بائية في 85٪من الحالات) ناضجة من الناحية الشكلية ولكنها مضطربة من الناحية المناعية.

2- لمفوما الخلايا الصغيرة Small Cells Lymphoma (SLL): تشاهد في الأعمار المتقدمة.
3- لمفوما بوركيت: لمفوما خلايا ناضجة منتجة للأضداد، تشاهد عند صغار العمر.
4- الابيضاض بالخلايا المشعرة Hairy cell leukemia: يحدث على حساب الخلية البائية
5- Lymphoblastic lymphoma هي خباثة ناشئة عن خلايا Precursor B lymphoblast وتعد من أسوأ الأنواع وعلاجها يشبه علاج الابيضاض الحاد.[8]
6- داء فالدنستروم: لمفوما خلايا B مع إنتاج وحيد النسيلة للأضداد IgM
- تصيب اللمفومات الرجال أكثر من النساء، وتفضل المتقدمين بالعمر غالباً.
- تقسم اللمفومات عموماً إلى: هودجكن ولمفوما لا هودجكن.

العوامل المؤهبة للإصابة Risk Factors

- الأمراض المناعية: جوغرن، داء هاشيموتو، الداء الزلاقي.
- الأمراض الفيروسية: EBV (خصوصاً لمفوما بوركيت)، HIV (خصوصاً اللمفومات التائية)، فيروس HTLV1
- الأمراض الجرثومية: اللمفوما المرافقة للملتوية البوابية.
- الاضطرابات الصبغية: t (14,18) مؤهبة للمفوما الجرابية.
- عوز المناعة الخلقي وعوز المناعة المكتسب (الإيدز ، والتثبيط المناعي بعد زرع الأعضاء).
- التعرض للمواد السامة والكيماوية مثل البترول ومشتقاته والأسمدة الآزوتية: إذ إن لها دور في إحداث الطفرات، وهنا لا بد من الإشارة إلى ضرورة اتخاذ تدابير الحيطة والوقاية لدى المزارعين والعمال عند التعامل معها.

المظهر السريري Clinical Presentation

1- الأعراض العامة B symptoms:

2- الحرارة الدائمة أو المتراوحة > 38 درجة خلال الشهر الماضي: أكثر من 38° دون أن تترافق مع إنتان.
3- نقص الوزن الهام: أكثر من 10 كغ خلال 6 أشهر الماضية.[9]

4- التعرق الليلي الغزير خلال الشهر الماضي، الذي يضطر المريض إلى تغيير ملابسه وقد يكون الجو بارداً إذ لا علاقة لهذا التعرق بدرجة حرارة المحيط.

الفحوص المشخصة Work Up

- فحص التشريح المرضي لخزعة استئصالية excisional biopsy أو خزعة لبية core biopsy.

⏰ يتم تجنب الـ FNA[11] بسبب عدم إمكانية تطبيق التلوينات المناعية عليها، ومن دون هذه التلوينات لا يمكن تحديد تحت الأنماط Subtypes والتي يختلف كل منها عن الآخر في السير السريري والعلاج.

- تعداد الدم الكامل مع الصيغة واللطاخة المحيطية.

- **ترتفع اللمفاويات في تعداد الدم المحيطي عند إصابة النقي في المراحل المتقدمة، أو في حال وجود إنتان مرافق.**

- شوارد المصل والكرياتينين وحمض البول في المصل.
- صورة صدر شعاعية بسيطة، طبقي محوري للصدر والبطن والحوض.
- PET/CT: تم دمج جهاز الكاميرا البوزيترونية مع جهاز CT لينتج PET/CT وهو من أحدث أنواع التصوير الكاشفة للأورام [الشرح إضافة من مقرر الأشعة][12]

- **الـPET هو الفحص الأهم والانتقائي لمتابعة العلاج ومراقبة النكس، ويُلجأ إليه للتفريق بين العقد اللاتهابية والورمية عند الأطفال الصغار لتجنيبهم إجراء الخزعة، كما يُستعمل لتقييم العقد اللمفاوية العميقة المشكوك بخباثتها لأنه لا يمكن الوصول إليها بالخزعة.**

- وظائف الكبد.
- LDH المصل: هام جداً.
- بيتا 2 ميكروغلوبولين Beta-2 microglobulin: هامة وواسمة لسوء الإنذار.[13]
- رحلان كهربائي لبروتينات المصل.
- خزعة نقي العظم: وتُجرى فقط لتحديد المرحلة بعد تشخيص اللمفوما لاسيما عند وجود ارتفاع البيض على حساب اللمفاويات أو وجود فقر الدم.

الفحوص المشخصة Work Up

- فحص التشريح المرضي لخزعة استئصالية excisional biopsy أو خزعة لبية core biopsy.

⏰ يتم تجنب الـ FNA[11] بسبب عدم إمكانية تطبيق التلوينات المناعية عليها، ومن دون هذه التلوينات لا يمكن تحديد تحت الأنماط Subtypes والتي يختلف كل منها عن الآخر في السير السريري والعلاج.

- تعداد الدم الكامل مع الصيغة واللطاخة المحيطية.

- **ترتفع اللمفاويات في تعداد الدم المحيطي عند إصابة النقي في المراحل المتقدمة، أو في حال وجود إنتان مرافق.**

- شوارد المصل والكرياتينين وحمض البول في المصل.
- صورة صدر شعاعية بسيطة، طبقي محوري للصدر والبطن والحوض.
- PET/CT: تم دمج جهاز الكاميرا البوزيترونية مع جهاز CT لينتج PET/CT وهو من أحدث أنواع التصوير الكاشفة للأورام [الشرح إضافة من مقرر الأشعة.][12]

- **الـPET هو الفحص الأهم والانتقائي لمتابعة العلاج ومراقبة النكس، ويُلجأ إليه للتفريق بين العقد الالتهابية والورمية عند الأطفال الصغار لتجنيبهم إجراء الخزعة، كما يُستعمل لتقييم العقد اللمفاوية العميقة المشكوك بخباثتها لأنه لا يمكن الوصول إليها بالخزعة.**

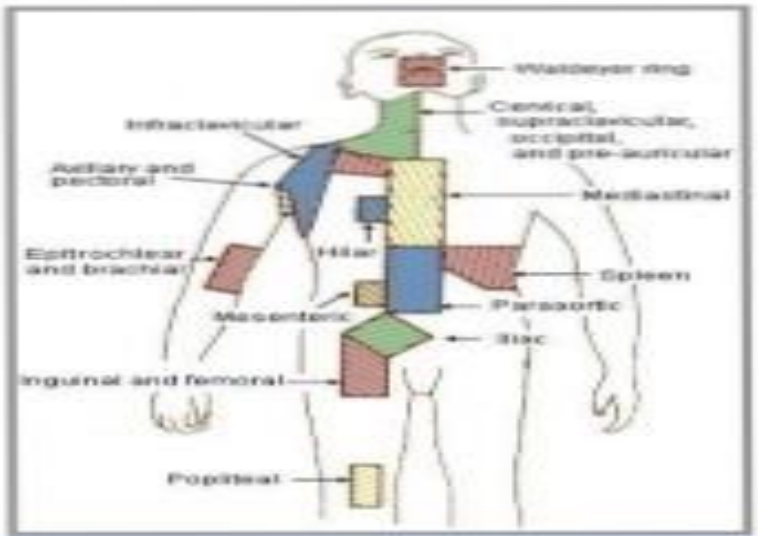
- وظائف الكبد.
- LDH المصل: هام جداً.
- بيتا 2 ميكروغلوبولين Beta-2 microglobulin: هامة وواسمة لسوء الإنذار.[13]
- رحلان كهربائي لبروتينات المصل.
- خزعة نقي العظم: وتُجرى فقط لتحديد المرحلة بعد تشخيص اللمفوما لاسيما عند وجود ارتفاع البيض على حساب اللمفاويات أو وجود فقر الدم.

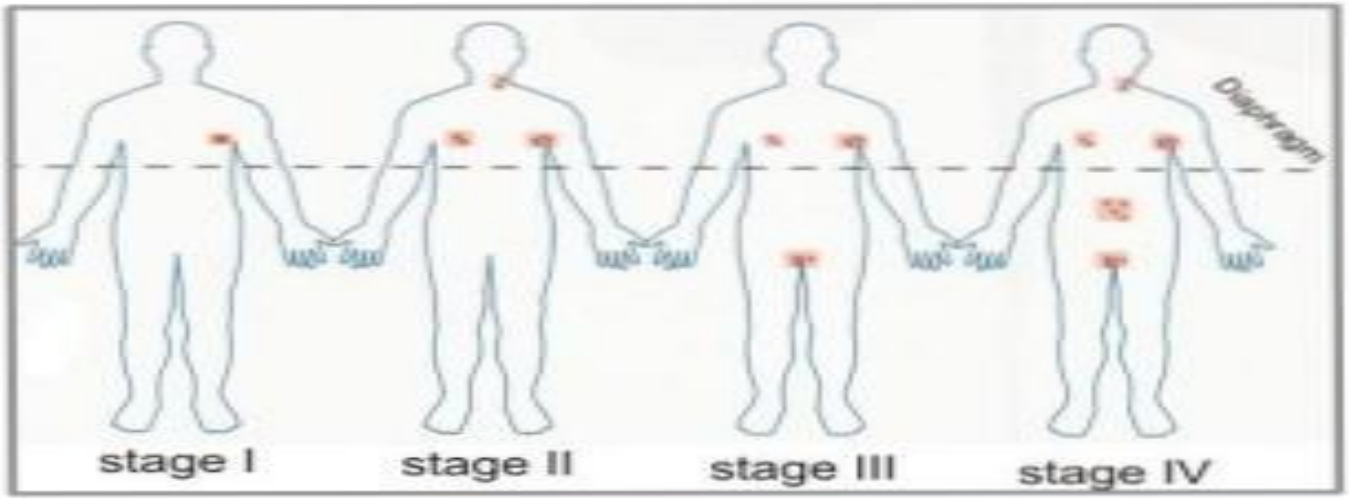
⏰ يجب إجراء بزل وخزعة نقي عند وجود نقص عنصرين من عناصر الدم الخلوية الثلاثة .

تحديد مرحلة اللمفوما حسب Ann Arbor

★ الخطوة التالية بعد التشخيص هي تحديد المرحلة، ومن المهم جداً لدى تقييم المريض تحديد مدى انتشار المرض تشريحياً إذ يختلف الانذار وتختلف المعالجة تبعاً لمرحلة ودرجة انتشار المرض.

★ يعتمد نظام Ann Arbor في تحديد مرحلة اللمفوما (هودجكن ولاهودجكن)





المرحلة	التعريف	
I	إصابة مجموعة عقدية واحدة، أو عضو لمفي وحيد (طحال، تيموس، حلقة والداير Waldeyers ring).	
II	إصابة مجموعتين عقديتين على جانب واحد من الحجاب الحاجز.	
III	إصابة العقد أو الأعضاء اللمفية على جانبي الحجاب الحاجز وتقسم هذه المرحلة إلى:[14]	
	III1	الإصابة البطنية فوق مستوى الجذع الزلاقي.[15]
	III2	الإصابة البطنية تحت مستوى الجذع الزلاقي.[16]
IV	• إصابة أكثر من موقع واحد خارج عقدي(نقائل)، أو إصابة الكبد أو نقي العظام.	

A	بدون أعراض عامة.
B	خسارة غير مفسرة لأكثر من 10٪ من وزن الجسم خلال الأشهر الستة الماضية. ارتفاع حرارة أكثر من 38° غير مفسَر دائم أو متراوح خلال الشهر الماضي. تعرق ليلي غزير متكرر خلال الشهر الماضي.

اعتبارات مورثية

يتكرر حدوث الشذوذات المورثية في العديد من الخباثات اللمفية ومع أنه لم تُكتشف شذوذات مورثية نوعية لكل الخباثات اللمفية، لكن يعتقد بوجود مثل تلك الشذوذات لكل نوع هذه الخباثات، والجدول التالي يبين أهم الشذوذات المورثية في الخباثات اللمفية.

الخباثة	الشذوذ الصبغي	المورثة السرطانية
اللابيضاض اللمفاوي المزمن	t (14;15)	—
اللابيضاض اللمفاوي الحاد	t (9;22)	BCR/ABL
	t (4;11)	AF4 /ALL1
لمفوما خلايا المعطف	t (11;14)	BCL-1 /IYH
اللمفوما الجرابية	t (14;18)	BCL-2 / IYH
لمفوما بوركيت	t (8;14)	C-MYC
لمفوما الخلايا الكبيرة غير المصنع CD30	t (2;5)	ALK

يترافق بعض هذه الشذوذات بعلامات إنذارية هامة مثلاً: يحمل ثلث الصبغي 22 في مرضى CLL علامات إنذار سيئ، كذلك الحال كما هو معروف لدى مرضى الـ ALL مع وجود صبغي فيلادلفيا.

إحصائيات

- نسبة وقوع اللمفوما من جميع الخباثات 6.1٪ ومنها: NHL : 70٪ ، HL : 30٪.

- حسب إحصائيات 2007 (USA): هناك 7500 حالة هودجكن HL جديدة (2.5 لكن 100ألف) و63190 حالة لاهودجكن NHL جديدة.
- المرتبة السادسة بالنسبة للرجال: بعد البروستات- الكولون- الرئة- الميلانوما – المثانة.
- المرتبة الخامسة عند النساء: بعد الثدي- كولون – الميلانوما- الرئة.

لمفوما هودجكن VS لمفوما لا هودجكن

تُعتبر اللمفوما_ كما ذكرنا_ إحدى الآفات الخبيثة التي تحدث على حساب الخلايا اللمفاوية، وتقسم إلى لمفوما هودجكن Hodgkin's lymphoma ولمفوما لاهودجكن Non- Hodgkin's lymphoma .

هناك تباين كبير بين أنواع اللمفومات من حيث العلاج والبقيا والشفاء والمتابعة وهو ما سندرسه في سياق هذه المحاضرة والتي تليها.

لمفوما هودجكن Hodgkin's lymphoma

- يعتبر داء هودجكن مجموعة من سرطانات الخلية اللمفاوية التي تتميز بوجود خلايا ريد-ستيرنبرغ (Reed- Sternberg): و هي خلايا كبيرة ثنائية النوى (تشبه عيني البومة)، توجد ضمن خلفية مشكلة من خلايا ارتكاسية (اللمفاويات – البالعات – العدلات – الحمضات – الناسجات والخلايا البلاسمية
- خلية ريد-ستيرنبرغ مميزة للمفوما هودجكن، وتمتلك خليطاً من قدرات الخلايا الكبيرة (مثل الخلية البدينة والبالعة الكبيرة)، واسماتها النوعية CD 15 و CD 30.

لمفوما لاهودجكن Non- Hodgkin's lymphoma

- تُعتبر لمفومات لاهودجكن مجموعة متغايرة (Heterogenous group) من سرطانات الخلايا اللمفاوية، والتي يتباين السير السريري فيها من إصابة معتدلة بطيئة السير إلى إصابة شديدة متطوّرة بسرعة، (مثل Lymphoblastic Lymphoma) ولكل نوع منها سير سريري ومظهر مخبري وعلاج خاص بها.

جدول للمقارنة بين لمفوما هودجكن ولمفوما لاهودجكن إضافة

	لمفوما هودجكن HL	لمفوما لاهودجكن NHL
النسبة	40٪ من اللمفومات	60٪ من اللمفومات
العمر	ذروة الإصابة في العقد الثالث	ذروة الإصابة بعد 60 سنة
المرحلة	في 80-90٪ من الحالات I،II	في 80-90٪ من الحالات III، IV
التوضع	مركزي حول المناطق الرقبية	منتشر
الانتشار	للجوار ونادراً خارج العقد	تنتشر بعيداً خارج العقد
التشريح المرضي	تشاهد خلية ريد- ستيرنبرغ	لا تشاهد خلية ريد- ستيرنبرغ
الخلية الخبيثة	خلية ريد- ستيرنبرغ	الخلية اللمفاوية
الإنذار (حسب التشريح المرضي)	سيطرة الخلايا اللمفية تحسن الإنذار وقلتها تسيء للإنذار	لمفوما بوركيت هي الأسوأ إنذاراً
الطور الابيضاضي	لا يحدث	يحدث

ولنبدأ الآن بـ لمفوما لا هودجكن:

لمفوما لا هوجكن Non- Hodgkin's lymphoma

- قد تتوضع في العقد اللمفاوية، وبما أن انتقالها دموي فمن الممكن أن تتوضع خارج العقد اللمفية وقد تكون الإصابة البدئية خارجها مثل: الدماغ، الكبد، العظم، وهو ما يميزها عن داء هودجكن.

تشكّل اللمفومات البائية 75٪ وتشكّل التائية 20٪، بالإضافة إلى نسبة 5٪ تشكلها لمفومات لخلايا ليست تائية ولا بائية non B non T cells[17].

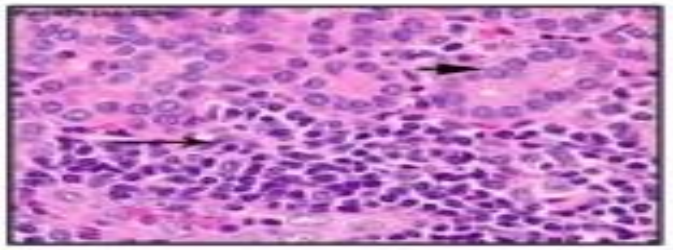
التوزع التشريحي للمفوما لاهودجكن

1- Lymphatic Tissue NHL:

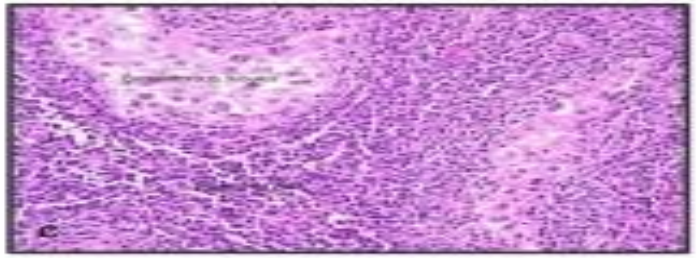
- يشكل تقريباً 65٪ من الحالات.
- تبدأ الاصابة بالعقد اللمفاوية ثم ينتشر إلى النسج اللمفاوية واللوزتين.
- وتكثر فيه إصابة الطحال والأغشية المخاطية الحاوية على النسيج اللمفاوي مثل لويحات باير في أنبوب الهضم.

2- Primary Extra nodular NHL :

تبدأ الاصابة في أعضاء لا تحوي على النسج اللمفاوية مثل (المعدة – الأنسجة الرخوة – الخصيتين – الدماغ – الدرق – الجلد[18] – الغدد اللعابية- الثدي) .



في الغدد اللعابية



في الخصية

في المعدة

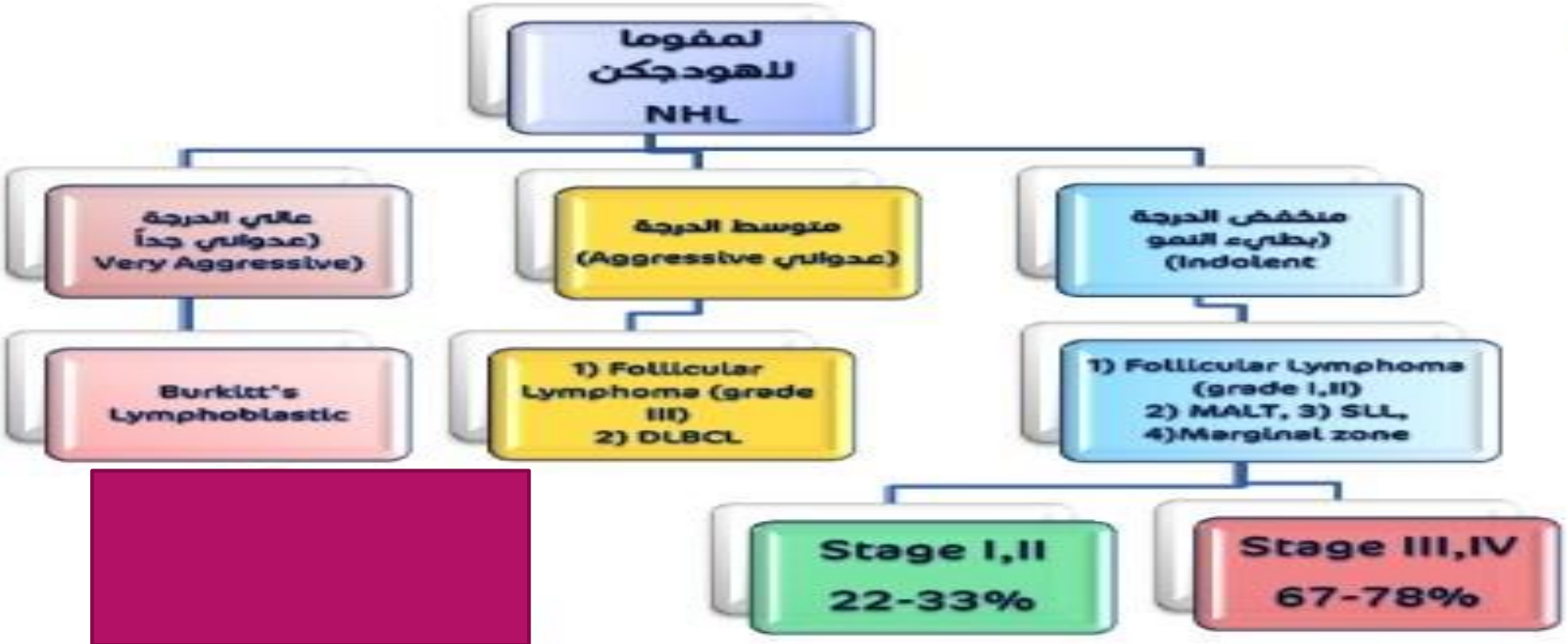
وبائيات

- نسبة الحدوث: 12\100000 حالة سنوية جديدة[19] (في سوريا تقريباً 600 حالة جديدة سنوياً).
- تصيب جميع الأعمار خاصة المتقدمين بالسّنّ (المتوسط 65- 70سنة).
- الذكور أكثر إصابة من الإناث.
- العرق الأبيض أكثر إصابة من العرق الأسود لكن ليس بجميع أنماط NHL.

تصنيف لمفوما لاهودجكن

هناك عدة طرق للتصنيف تعتمد على أساس الشكل الموروفولوجي، أو السير السريري، أو درجة خباثة الخلية الورمية وهو التصنيف الذي يهمنا ويترتب عليه المنحى السريري للمرض [redacted] وتقسم NHL وفقه إلى ❶ منخفضة الدرجة Low grade : تشاهد في الأعمار الكبيرة وعلى الرغم من أنها ولا تدخل على العلاج في هوادة تامة فمن الممكن أن يتعايش المريض معها 10 سنوات إذا تم ضبطها حتى لو كانت في مراحل متقدمة. ❷ متوسطة الدرجة Intermediate Grade

❸ عالية الدرجة High: Grade هي تكاثر لخلايا كبيرة بانية أو تانية أو Lymphoblastic cells[20] تشاهد عند الصغار ونادرة عند الكبار وعلاجها يشبه علاج الابيضاض الحاد، تستجيب على العلاج جيداً وتدخل في هوادة تامة ولكن لفترة قصيرة حيث تنكس بعد أشهر ويصبح المريض بحاجة لزرع النقي.



[redacted]

Most Common NHLs

Category	Frequency (%)
Diffuse large B-cell	31
Small B-lymphocytic/CLL	22
Marginal-zone B-cell, MALT	8
Peripheral T-cell	7
Small B-lymphocytic/CLL	7
Mantle-cell lymphoma	6
Primary mediastinal large B-cell	2
Anaplastic large T/null cell	2
High-grade B-cell, Burkitt-like	2
Marginal-zone B-cell, nodal	2
Precursor T-lymphoblastic lymphoma	2

Armitage JO, Weisenburger DD. *J Clin Oncol*. 1998;16:2780-2795.

المظاهر السريرية والإنذار والمعالجة لأهم أنواع الخباثات اللمفية

الخباثات البائية الباكرة

لمفوما الأورمات البائية precursor B cell lymphoblastic Lymphoma

- من أكثر اللمفومات خباثة Lymphoblastic Lymphoma تتظاهر الخباثة الناشئة على حساب هذه الخلايا أي pre B cell lymphoblast غالباً بشـــــكل ابيضاض حاد وهو السرطان الأشيع لدى الأطفال ونادراً ما تتظاهر هذه الخباثة بشكل لمفوما (أي يحدث التكاثر في العقد اللمفاوية نفسها) والتي غالباً ما تتطوّر إلى شكل ابيضاضي، و من الشائع أن تترافق هذه اللمفوما مع زيادة في كتلة المنصف.
- إنذارها سيئ ومن الممكن أن تستجيب على العلاج ولكن علاجها قاس ويشبه علاج الابيضاض الحاد (جرعات وبروتوكولات عالية الخطورة) أي أن الإنذار والمعالجة لا يختلفان في كلا الشكلين.

الخباثات البائية الناضجة (المحيطية)

1. الابيضاض اللمفي المزمن CLL:

يمكن أن يُعتبر لمفوما منخفضة الدرجة Low Grade، ويتميز عن باقي أنواع اللمفوما بأنه يبدأ في نقي العظم بدلاً من العقد اللمفاوية، في 90٪ من الحالات يحدث على حساب الخلايا البائية

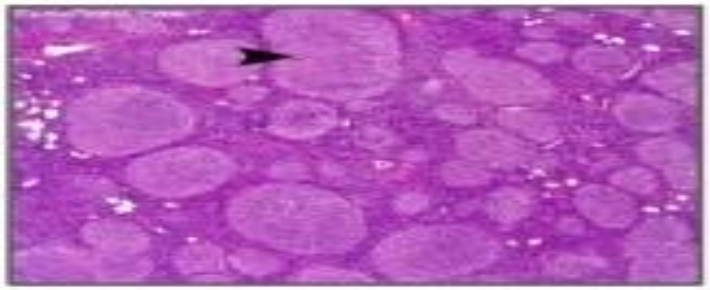
2. لمفوما خلايا المعطف Mantle cell lymphoma:

- يصيب الذكور أكثر، متوسط العمر 63 سنة غالباً يتظاهر هذا النوع من اللمفومات بضخامة عقد لمفية،
- تكاثر ورمي لخلايا B صغيرة إيجابية CD20 يزيد من اتساع منطقة المعطف Mantle Zone. Pahtoma
- مترافق مع أعراض عامة، ويُشخص حوالي 70٪ من المرضى في المرحلة الرابعة، وتكثر نسبياً إصابة الجهاز الهضمي (معدة أو أمعاء دقيقة).
- تبدي الدراسة الصبغية غالباً t (11,14)، هذا الشذوذ الذي يضع المورثة bcl-1 على الصبغـــي 11 بجوار مورثة السلاسل الثقيلة على الصبغي 14 وهذا يؤدي إلى زيادة إنتاج بروتين Bcl-1.

تطبيق أضداد الـ CD20 عند إيجابيتها، مثلاً: نظام المعالجة Rituximab+ CHOP،

المعالجة غير مرضية بشكل عام حيث تبلغ نسبة البقيا لمدة 5 سنوات حوالي 25٪ فقط، ولا يزال تدبير هذا المرض موضوع العديد من الدراسات.

3. اللمفوما الجرابية *Follicular lymphoma*:



- يشكل هذا النوع حوالي 22٪ من اللمفومات فهو أكثر أشكال اللمفوما منخفضة الدرجة شيوعاً يصيب الذكور بنسبة 40٪ومتوسط العمر 59سنة.
- يتظاهر بضخامة عقد لمفية غير مؤلمة بدون أعراض عامة غالباً، وقد يصيب أي عضو في الجسم.
- يتكون الورم من خلايا مركز الجراب الصغيرة المثلمة بالإضافة إلى خلايا أرومات مركز الجراب الكبيرة بنسب مختلفة وكلما كانت الأرومات أكثر كلما كان الإنذار أسوأ ودرجة الخباثة أكثر.
- من الناحية الصبغية هناك الشذوذ t(14,18)، وتبدي الدراسة المناعية نمطاً بائياً بالإضافة إلى وجود البروتين BCL-2 الناتج عن الشذوذ الصبغي المذكور .

اللمفومات البائية

لمفوما الخلايا الكبيرة المنتشرة Diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL)

- **أكثر أشكال اللمفومات شيوعاً** حيث تشكل 1/ 3 حالات اللمفومات، وهي غالباً **بائية**.
- تشاهد كثيراً عند البالغين حيث **متوسط العمر (64) سنة** ونسبة إصابة الذكور 55٪، وتشاهد بنسبة ضئيلة جداً عند الأطفال.
- خباثتها: هي من **الأنماط الخطرة** (متوسط إلى عالي الخطورة[1]).
- يتظاهر المرض **بإصابة العقد اللمفية** عند وضع التشخيص، وأكثرها شيوعاً الجهاز الهضمي ونقي العظام، ولكن يمكن إصابة أي عضو في الجسم.
- يتكون الورم من خلايا **كبيرة** هي الأورمات المناعية أو أورمات مركز الجراب، وتأخذ شكلاً **منتشراً**[2] ضمن العقد اللمفية.

المعالجة

- تعالج كيماوياً بعدة أدوية مثل نظام **CHOP** (سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبسين –أو ما يدعى بـ(H)ydroxydaunorubicin–، فنكرستين –يدعى (O)ncovin–، بردنزولون) مع **Rituximab** حيث تطبق

ستة أشواط وقد يتلوها علاج شعاعي أحيانا

Treatment

- *RT*
- *Chemo*
- *BMT / SCT*
- *Antibody treatment: Rituximab target CD-20*
- *Supportive*

Chemo R-CHOP

*CYCOPHOSPHAMID 750 Mg/m2

*Adriamycin 50Mg/m2

*Oncovin (vincristin) 1,4 mg/m2.

*Predlone 40 mg D1-D5 .

Anti CD20 (MONOCLONAL ANTIBODY)

*RITUXIMABE 375mg/m2

6CYCLES EVERY3 WEEKS .

لمفوما بوركيت (ابيضاض بوركيت) Burkitt's Lymphoma

- ورم **سريع النمو وشديد الخطورة جداً**.
- خلاياه بلاسمية ناضجة أو أورمات بلاسمية في درجة معينة متجهة نحو إفراز الخلايا. متوسطة الحجم
- 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 بنسبة 1/9، ويلاحظ عند **السود** أكثر من البيض.



- له ثلاثة أشكال سريرية:
  1) الشكل الوبائي (الافريقي) (Endemic):
     ويشاهد في إفريقيا، ولـEBV دور في تطوره، ويتظاهر بإصابة **الفكين**.
  2) الشكل الفرادي (الغربي) (Sporadic):
     ويشاهد في البلاد الغربية، ويتظاهر بضخامة **عقد لمفية**، أو كتلة **بطنية**.
  3) الشكل المرافق لضعف المناعة ويشاهد لدى مرضى الإيدز.
- **ينتشر المرض بسرعة** إلى النقي والجهاز العصبي المركزي إلى جميع أنحاء الجسم الأخرى.
- ينشأ هذا الورم على حساب **الخلايا البائية الناضجة العذراء**، أي قبل تعرضها لأي مستضد.

يحدث بإزفاءات على c-myc (الصبغي 8):

- الأشيع مشاهدة الشذوذ الصبغي t (8;14)، والذي يجمع المورثة المسرطنة c-myc إلى مورثة السلسلة الثقيلة -الموجودة على الصبغي 14-.
- كما يمكن مشاهدة الشذوذ t (8;22) أو t (2;8)، حيث تأتي المورثة c-myc إلى جوار مورثة السلسلة الخفيفة كابا أو لامبدا.
- تؤدي الشذوذات الصبغية المذكورة إلى **زيادة في إنتاج وتعبير المورثة السرطانية** c-myc[6] التي تعمل كمنظم للنمو في النواة عن طريق تفعيل عدة جينات ضرورية لزيادة النمو promotes cell growth، وهذا يؤدي في النهاية لنشوء الورم..

المعالجة

- يجب البدء بالمعالجة **بالسرعة القصوى** خلال 48 ساعة من وضع التشخيص إن أمكن.
- وتتكون المعالجة من عدة مواد كيماوية وبجرعات عالية منها السيكلوفوسفاميد والميتوتركسات والسيتارابين، ويجب إعطاء معالجة داخل السيساء لكل المرضى.
- بتطبيق معالجات كهذه يمكن شفاء 70 – 80 ٪ من المرضى الأطفال والكبار.
- لا توجد معالجة ناجعة لحالات النكس[7].

الخباثات التائية الباكرة[9] Precursors T cell malignancies

1. اللمفوما أو الابيضاض بالأرومات التائية T cell lymphoblastic L.:

- تتظاهر هذه الخباثة بشكل ابيضاض لمفي حاد **ALL**، أو لمفوما عالية الدرجة، وتصيب غالباً **الأطفال واليفعان الذكور**.
- يتميز الشكل الابيضاضي بتعداد كريات بيض عال جداً، وضخامة منصف، وضخامة كبدية وطحالية بالإضافة إلى ضخامة عقد لمفية.
- أما اللمفوما فتصيب غالباً **الذكور اليافعين** وتتظاهر **بضخامة منصفية كبيرة**.
- غالباً ما يصاب الجهاز العصبي المركزي سريعاً بكلا الشكلين.

المعالجــة

يعالج هذا النمط من الخباثات اللمفية كالابيضاض اللمفي الحاد، ويفضل إجراء زرع نقي كعلاج بدئي للمرضى اليافعين إذا وجد لديهم مستويات عالية من الـ**LDH** أو إصابة عصبية مركزية أو ارتشاح في النقي.

2. خباثات الخلايا التائية الناضجة[10]:

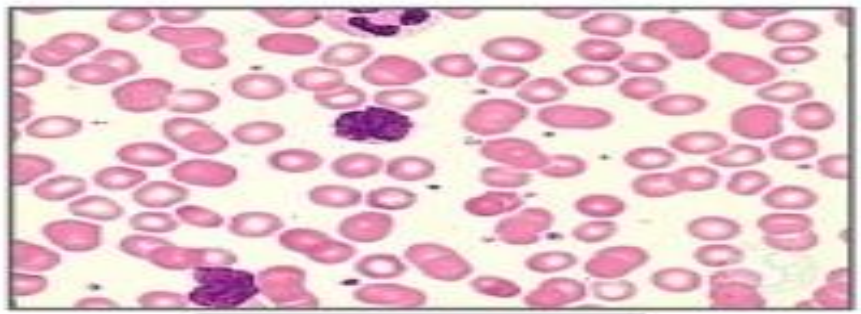
1. الفطار (التفطر) الفطراني Mycosis Fungoides:

- ويسمى أيضاً **اللمفوما التائية الجلدية**.
- يصيب **السود** أكثر من البيض، **والذكور** أكثر من الإناث في الخمسينات من العمر.

- يبدأ المرض بالتهاب أو أكزيما جلدية على مدى سنوات عديدة ويراجع هؤلاء المرضى أطباء الجلد قبل الدم.
- تتطور الإصابة الجلدية مع الزمن إلى شكل مطاطي ثم إلى شكل ورمي ويوضع التشخيص غالباً في المراحل المتقدمة بالخزعة، ويمكن أن ينتشر المرض إلى **العقد اللمفية والأحشاء** في المراحل الأكثر تقدماً.



- تعد **متلازمة سيزاري**[11] Sezary شكلاً من هذا الاضطراب وتتميز **بحكة معممة**، وإصابة جلدية **احمرارية** (الرجل الأحمر)، وفي مرحلة متأخرة منها تنتقل الخلايا الورمية (خلايا Sezary) لتدور في الدم المحيطي.
- بعض المرضى يأتون مباشرة بتعداد بيض عالي على حساب اللمفاويات وتتشخص حالياً **بالتنميط المناعي من الدم المحيطي**، ونحتاج **للخزعة** أيضاً.
- تعالج المراحل الباكرة بالأشعة والستيروئيدات الموضعية، والخردل الآزوتي الموضعي والمعالجة الضوئية.
- تجرب المعالجة الكيماوية الجهازية في الأشكال المتقدمة وكلها معالجات ملطفة وليست شافية.



خلايا سيزاري

2. [redacted] اللمفومات التائية لدى البالغين Adult T cell:

- سبب هذه الخباثة هو الإنتان بالفيروس المتقهقر retrovirus من نمط HTLV-1.
- ينتقل هذا الفيروس عن طريق **المشيمة أو نقل الدم أوالجنس**.
- تتطور اللمفوما لدى 2.5٪ ممن ينتقل الفيروس إليهم من الأم، وبعد فترة كمون تقدر وسطياً بـ 5.5 سنة.
- أما انتقال الفيروس عن طريق نقل الدم أو الجنس فيؤدي غالباً إلى الشكل التشنجي الاستوائي[12] بعد 1 – 3 سنة.
- يوضح التشخيص برؤية **الخلايا الشاذة بالدم المحيطي** (خلايا لمفية كبيرة، نواة مثلمة بشكل الوردة **إيجابية** CD4 على هذه الخلايا ووجود أضداد الـ HTLV-1).

ويسير المرض لدى بعض المرضى **سيراً بطيئاً** وتكون البقيا طويلة، لكن في أغلب الحالات يكون سير المرض **سريعاً وعنيفاً** ويتظاهر بضخامة عقد لمفية، وضخامة كبد وطحال، وارتشاحات جلدية، وانحلالات عظمية، وبالتالي ارتفاع كلس الدم.

3. اللمفوما التائية كبيرة الخلايا غير المصنعة Anaplastic large t- cell L. [13]:

- تشكل حوالي 2٪ من اللمفومات وتصيب **الذكور** بنسبة 70٪ ومتوسط العمر 33 عاماً.
- يتظاهر بضخامة عقد لمفية وأعراض واضحة غالباً، تندر فيه إصابة النقي، والجهاز الهضمي، بينما **تكثر الاصابات الجلدية**، كما هو الحال في اللمفومات التائية على اختلاف أنواعها، وهناك شكل جلدي فقط بطيء السير.
- تكون الخلايا الورمية كبيرة الحجم أرومية المظهر، وتأخذ النواة شكل نعل الفرس مع وجود نوية واضحـــة، وهيولى غزيرة غالباً
- وتبدي واسمات تائية وأحياناً لا تحمل أي واسمات null cells، ومن **أهم الواسمات لهذا النوع** من اللمفومات **هو ال**CD 30 .
- كما يكثر وجود الشـذوذ الصـبغي (5 , 2) t في 50٪ من الحالات الذي يؤدي إلى زيادة فعالية الـ**Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)**.

المعالجة

تكون بتطبيق المعالجة الكيماوية العديدة مثل باقي اللمفومات عالية الدرجة والإنذار جيد نسبياً، حيث تبلغ نسبة البقيا لمدة 5 سنوات حوالي 75٪.

4. أنماط أخرى من لمفومات الخلايا التائية المحيطية:[14]

1. لمفوما الخلايا التائية المناعية الوعائية AngioImmunoblastic T cell L. :

- يشاهد في هذا النمط **تكاثر وعائي** بالإضافة إلى التكاثر اللمفي الخبيث، ويشكل هذا النوع حوالي 20٪ من لمفوما الخلايا التائية.
- يتصف بضخامة عقد لمفية معممة، حرارة، نقص وزن، طفح جلدي، ارتفاع غاما غلوبيولين عديد النسيلة.

2. لمفوما الخلايا التائية خارج العقد .Extranodal T/NK cell L :

☞ وتسمى أيضاً . Anglocentric L وتصيب **الأنف والجيوب الأنفية** بالدرجة الأولى، وتأخذ سيراً سريعاً.

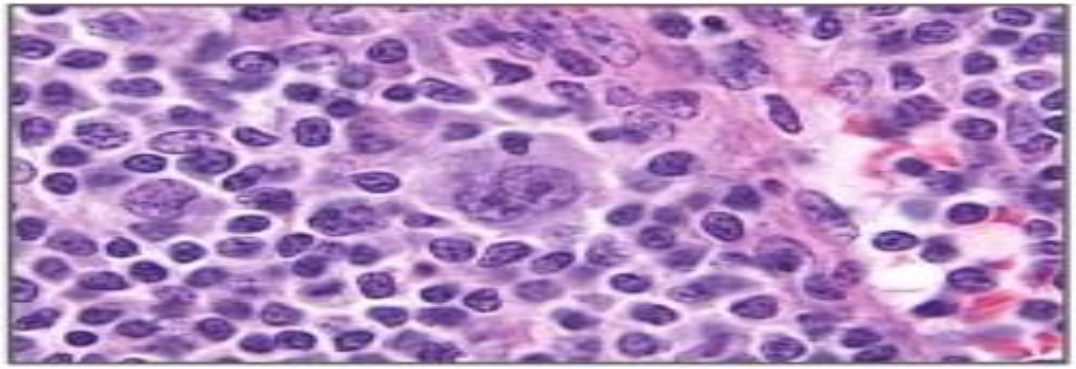
3. لمفوما الخلايا التائية المعوية .Enteropathy-type Intestinal T cell L :

☞ يظهر هذا الشكل النادر غالباً كاختلاط **للداء الزلاقي** غير المعالج.

ملاحظات:

- في جميع اللمفاويات التائية باستثناء (سيزاري) يعيش المرضى فترة طويلة.
- حوالي 60% من المرضى يعيشون فوق 5 سنوات حتى ولو لم يكن هناك شفاء.

لمفوما هودجكن Hodgkin's lymphoma



مقدمة:

- إذا وصلت لمرحلة تميز فيها أنواع لمفوما لاهودجكن وتفهمها جيداً، لن يكون من الصعب عليك فهم لمفوما هودجكن.
- تذكر أن كلمة لمفوما مؤلفة من: lymph أي متعلق بالخلايا اللمفاوية، و oma تعني كتلة أو ورم.
- لمفوما هودجكن هي تكاثر تنشؤي في **خلايا ريدستيرنبرغ** وهي خلايا بائية كبيرة تمتلك نواة متعددة الفصوص ونويّة بارزة، وغالباً ما تكون $CD15^{+}$, $CD30^{+}$.
- في لمفوما لاهودجكن تتألف كل الكتلة من خلايا ورمية، بينما في هودجكن ليس هناك كتلة كبيرة كاملها خلايا ورمية بل كتلة فيها خلايا نادرة هي خلايا ريدستيرنبرغ وهذه الخلايا تفرز **سيتوكينات** cytokines تحرض وتعطي الخلايا الالتهابية الأخرى التي تؤلف كتلة، لذا تعد خلايا ريدستيرنبرغ هي مفتاح ظهور الورم.

- تتظاهر لمفوما هودجكن في معظم الحالات **بضخامة عقد لمفية غير مؤلمة غالباً**، في المغبن أو فوق الترقوة أو تحت الإبط.
- أكثر من نصف المرضى لديهم **ضخامة عقد منصفية** عند وضع التشخيص، وقد تكون الضخامة المنصفية **العرض الأول** للمرض.
- تعد إصابة العقد تحت الحجاب الحاجز **غير شائعة**، وأكثر ما تشاهد لدى المتقدمين بالسن.
- يعاني ثلث المرضى تقريباً من **أعراض عامة** B-Symptoms (حرارة، نقص وزن، تعرق ليلي).
- ويمكن أن يتظاهر المرض في حالات نادرة بحرارة مجهولة السبب التي تأخذ أحياناً نمط بل-إبشتاين Pel-Epstein fever، وفيه تستمر الحرارة أياماً أو أسابيعاً لتزول بعدها لفترة ثم تعاود ثانية.
- وقد يتظاهر المرض **بأعراض أخرى** مثل (الحكة، الحمامى العقدة، تنكس مخيخي، اعتلال أعصاب، نفروز، انحلال دم مناعي ذاتي[15]، نقص صفيحات مناعي ذاتي، فرط كلس الدم، ألم عند شرب الكحول في منطقة الورم).
- يشخص المرض بدراسة **خزعة[16] مناسبة** لعقدة لمفية مصابة، وبالتلوينات المناعية نرى (**إيجابية** CD30 [redacted] **وإيجابية** CD15 ب[redacted]

Real* Classification

Classic:

Nodular Sclerosis.

Lymhocyte rich

Mixed Cellularity

Lymhocyte depleted

Non-Classic

Nodular Lymphocyte predominant

(m0st)favorable

*

Nodular Sclerosing

Most common subtype in developed countries.

Accounts for 50-75% of all cases of HD.

Accounts for 40% of younger patients and 70% of adolescents with HD.

Thickened lymph node capsule, organized collagenous bands forming circumscribed nodules.

Often involves lower cervical, supraclavicular, and mediastinal nodes.

Mixed Cellularity

Accounts for 15-30% of all cases of HD.

Common in younger children (<10 years)

Most frequent subtype in HIV patients.

Many Reed-Sternberg cells

LN has inflammatory background with lymphocytes, plasma cells, eosinophils, histiocytes, and malignant reticular cells

Frequently presents with advanced disease and extranodal extension at diagnosis.

Lymphocyte Depletion

Rare in children

May actually be diffuse large cell lymphoma

Many bizarre, malignant reticular cells

Many RS cells

Few lymphocytes

Diffuse fibrosis and necrosis

Often presents with widespread disease with bone and bone marrow involvement

Lymphocyte Predominance

B-cell lineage

Accounts for 10-15% of children with HD.

More common in younger patients.

Often presents as localized disease.

More common in males (2:1).

LN structure partially or completely destroyed

Often misdiagnosed as reactive hyperplasia (benign appearing lymphocytes).

Reed-Sternberg cells are rare.

Constitutional symptoms (*B symptoms*):

**Night sweats,.*

**sustained fever > 38 degree celsius,.*

**loss of weight >10% of body weight in 6 mo.*

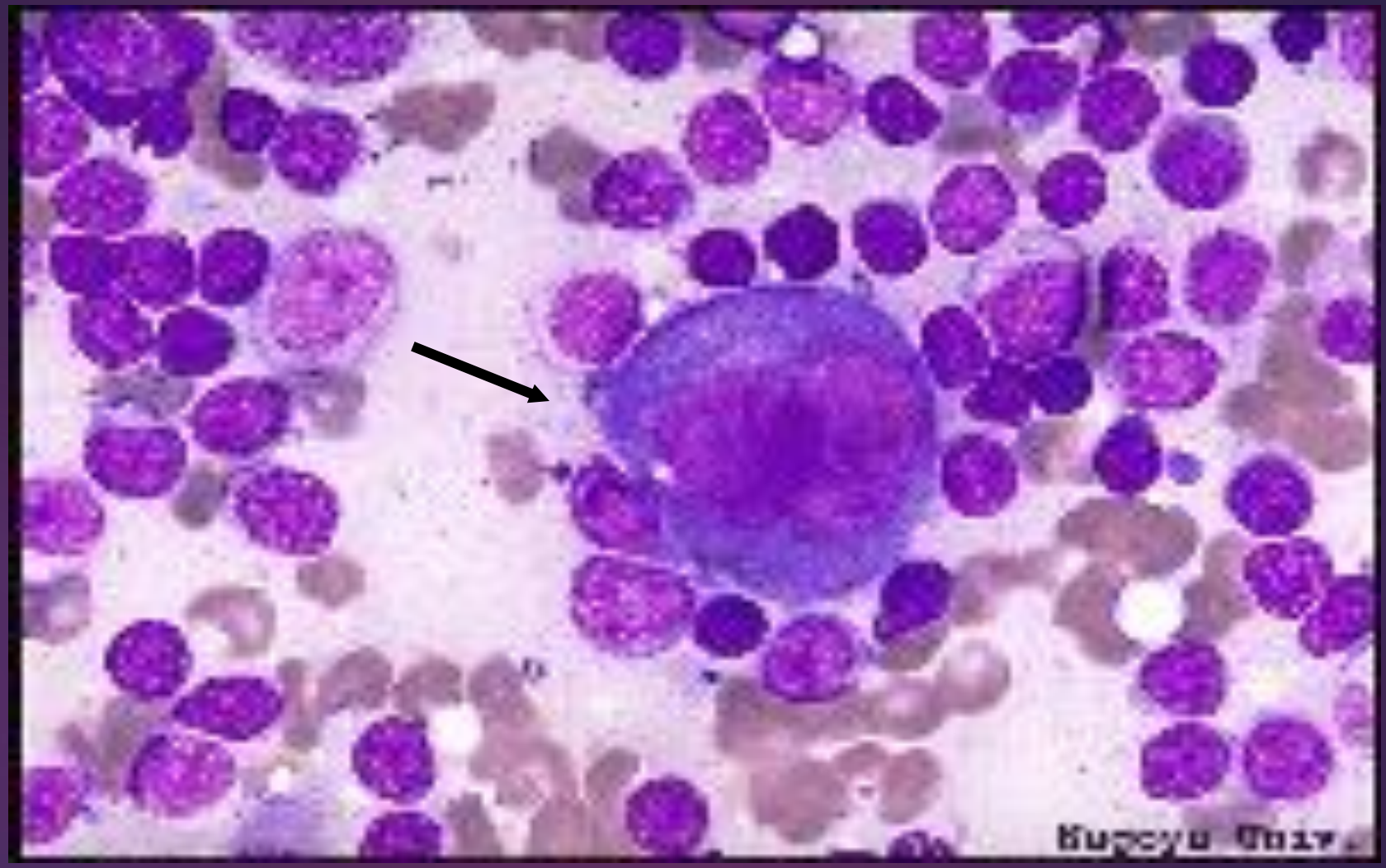
Fever sometimes cyclical *('Pel-Ebstein fever')*

Pain at the site of disease after drinking alcohol

Pallor.

Pruritis .

Symptoms of Bulky (>10 cm) disease.



REED-STERNBERG (RS) Cell

Investigations

CBC :

ESR -raised

LFT- (liver infil / obs at porta hepatis)

RFT- prior to treatment

Urate , CA, ALBUMIN

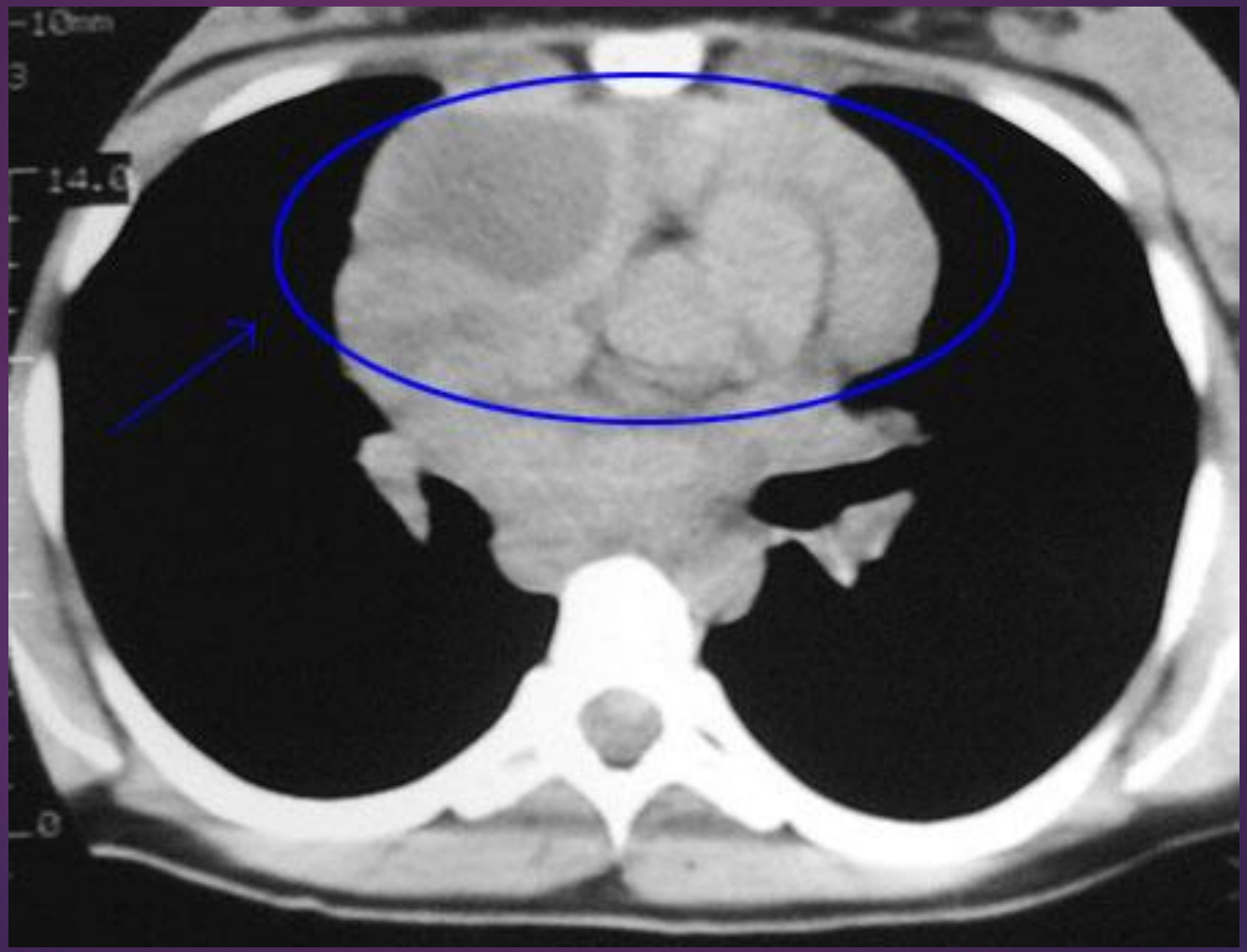
LDH - adverse prognosis

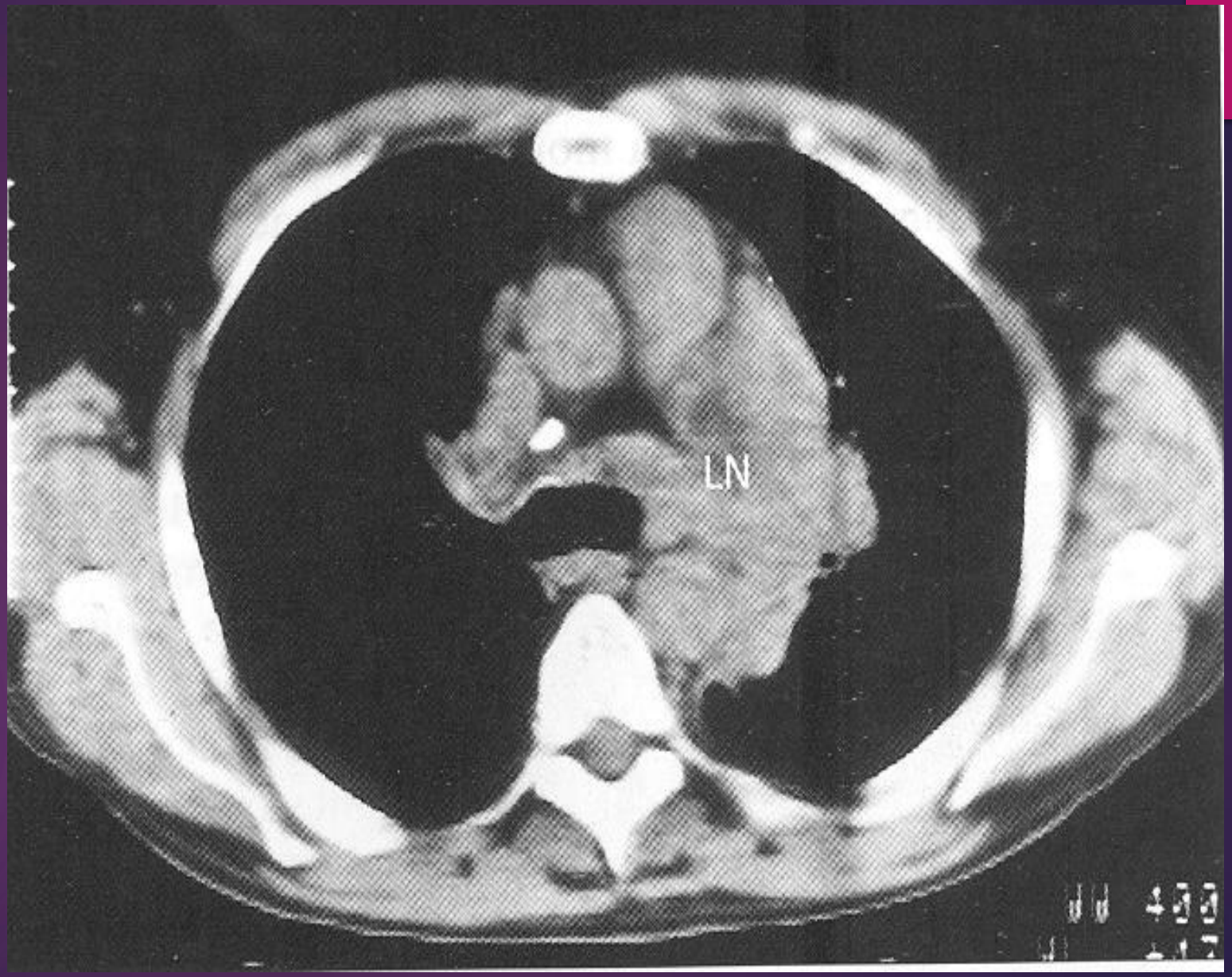
CXR- mediastinal mass

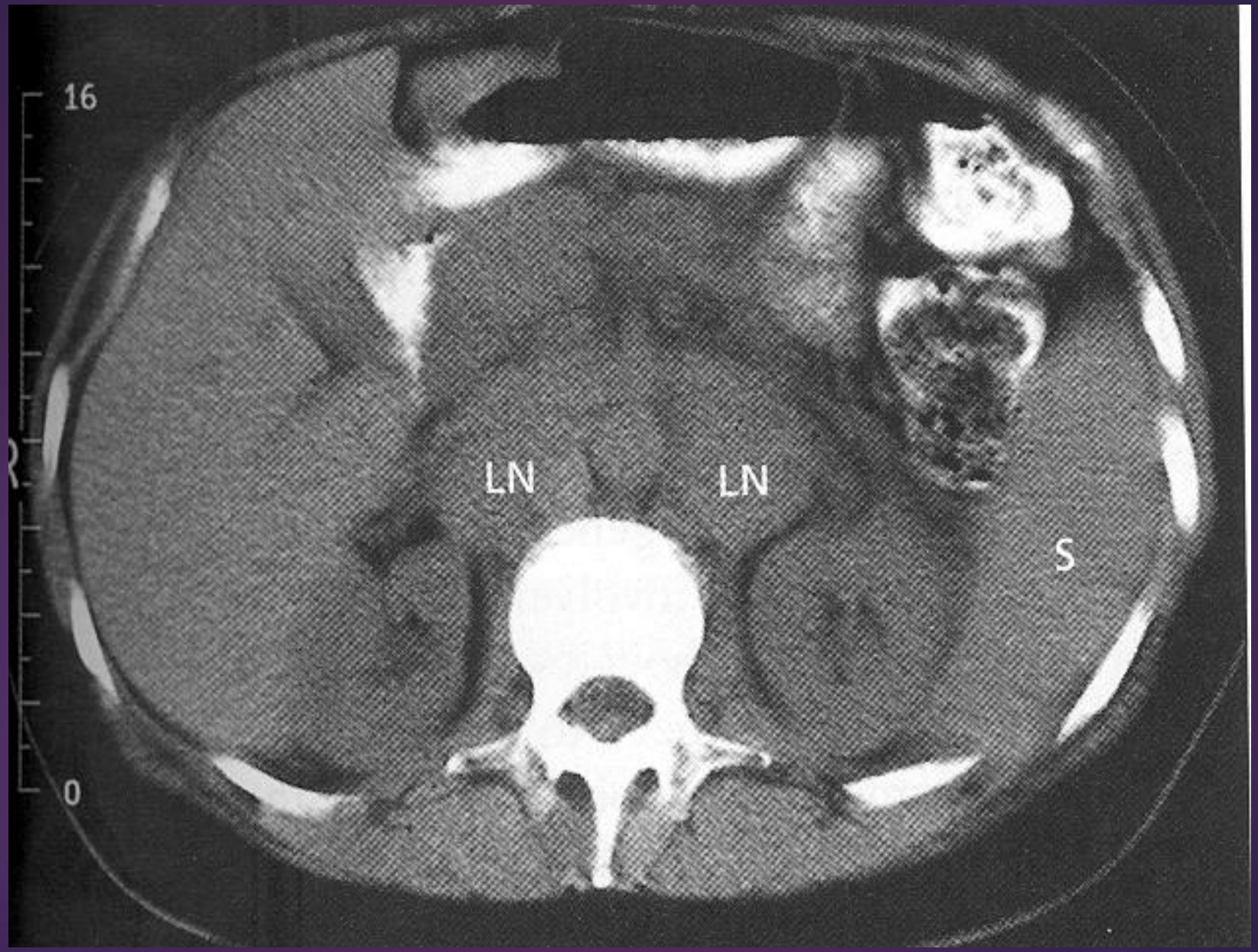
CT thorax / abdomen / pelvis-for staging

:, *PET*, ,

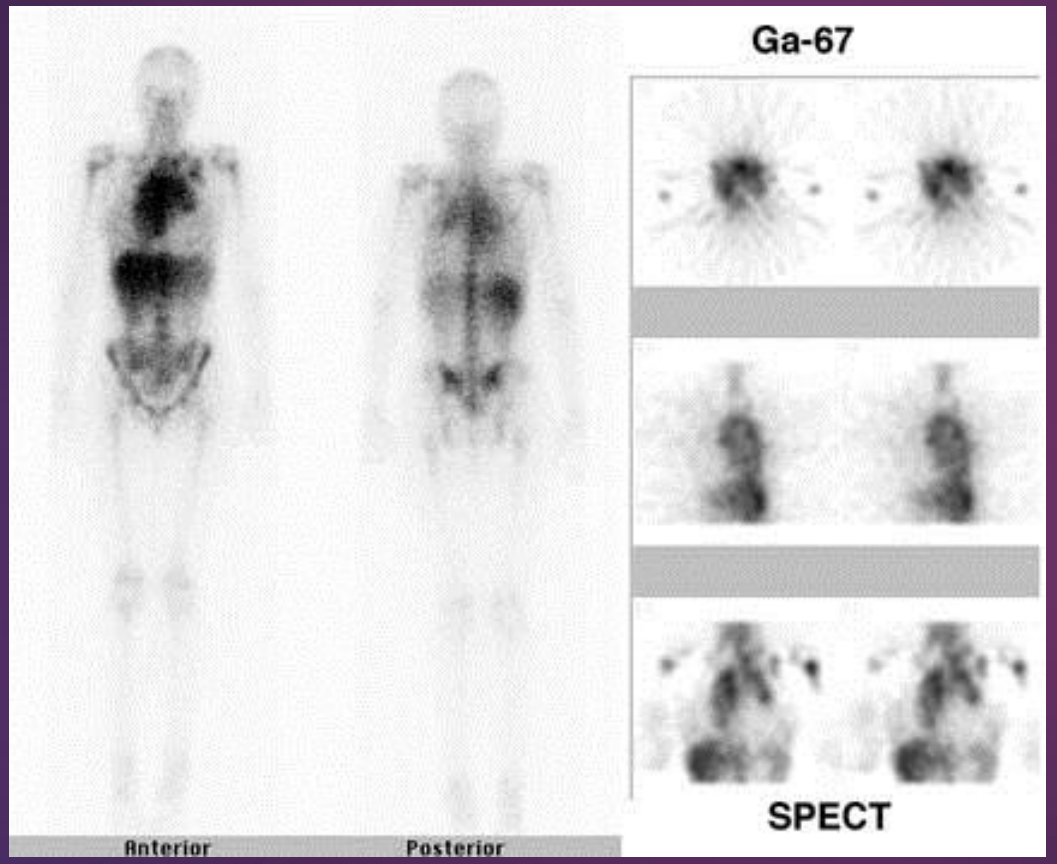
CT of chest




LN


16
0
LN
LN
S

Nuc Med & PET scans





International Prognostic Index (IPI)

*Age >45 .

*Advanced stage disease STAGE 4.

*Albumin <4 g/dl.

*MALE .

*LEUKOCYTOSIS >15000 mm3.

*LYMPHHOPENIA <600/mm3.

*HGB<10,5 g/dl .

Hodgkin lymphoma
Clinical Staging

* History/ Physical examination .

*CT scan neck, thorax, abdomen.

* ^{18}FDG-PET scan.

* Bone marrow biopsy.

Treatment

* *RT*
* *Chemo*
* *BMT / SCT*
* *Supportive*

Treatment - Guidelines

Indications for RT:

Stage I disease

Stage II disease

For Bulky disease

For pressure problems

Indications for Chemo/T

All with B symptoms

Stage I disease

Stage II disease

Stage III and IV disease

Chemotherapy

ABVD:

*A*driamycin 25mg/m2

*B*leomycin, 10mg/

*V*inblastine 6mg/m2

*D*acarbazine 375/m2

Higher dose for relapse or younger pts with poor prognostic features

Prognosis

Stratified into risk groups:

Stage, bulky disease, histology.

Response to treatment.

Presence of mediastinal mass.

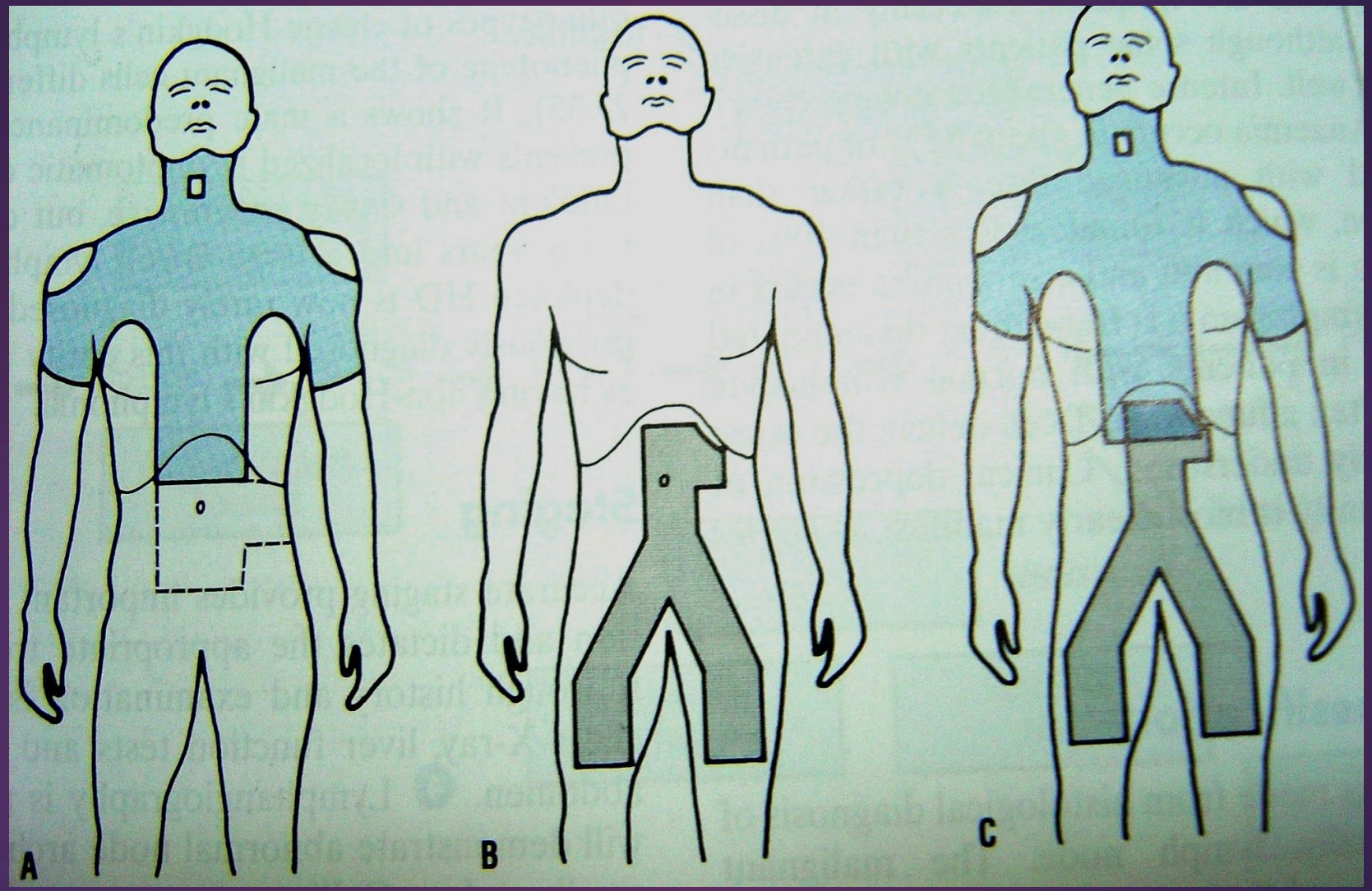
B symptoms.

Treatment

Stage IA , Stage IIA ‘***Chemotherapy ALONE*** : OR CHEMO PLUS ***Radiotherapy(3-4)CYCLES***

Stage IB,, Stage IIB:
Chemotherapy every 4 weeks, 6-8 cycles; either alone, or in combination with *radiotherapy*

Stage III & IV :
Chemotherapy + ***Radiotherapy*** (for bulky disease or palliation of symptoms)



Irradiation fields used in Hodgkin's Lymphoma

Prognosis

Early Stage/Favorable disease

Stages I-II, IIIA.

80 - 90% DFS.

Advanced Stage/Unfavorable Disease

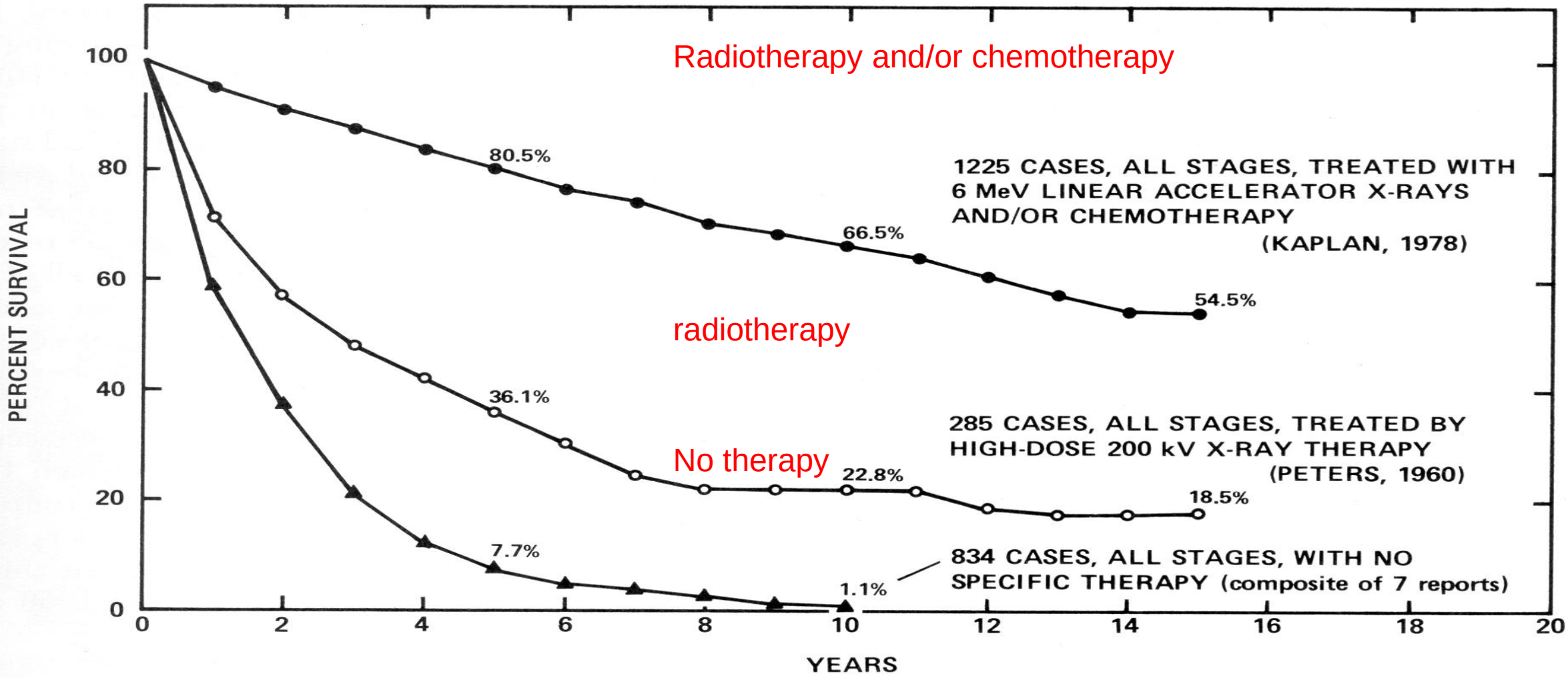
Stages IIIB and IV.

DFS rates 60-80 %.

Treatment results in Hodgkin lymphoma at 5 years

Stage	Prognosis	RFS	OS
I/II	Favorable	92 %	98 %
	unfavorable	89 %	94 %
III/IV		75 %	86 %

Survival after Hodgkin lymphoma



Treatment for relapsed Hodgkin lymphoma

15-30% of all HL patients will relapse and require second-line treatment

High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation:

- superior over conventional chemotherapy

- remains the standard of care for relapsed HL
(except very late relapse?)

نهاية المحاضرة السادسة