

ليمفومة غير هودجكين Non-Hodgkin's lymphoma

هانزت. تشونج وأليسون بينون

نقاط هامة

- تنشأ مصادفة؛ متوسط العمر ٦٠-٥٠ عاماً.
- الحالات المسببة:
 - نقص المناعة - وراثي (SCID، ركود عصبي)، مكتسب (نقص المناعة المكتسب HIV (الإيدز)، عمليات زرع الأعضاء)، المناعة الذاتية (متلازمة جوجرن Sjogren's، داء هاشيموتو Hashimoto، التهاب المفاصل الروماتويدي، الذئبة الحمراء).
 - أسباب بيئية-كيمياوية (المبيدات الحشرية والمذيبات)-فيروسية-إبشتاين باري (ليمفومة بيركيت، خلية القاتل الطبيعي/T)، HTLV1 (فيروس تدهور الليمف البشري، النوع I من خلايا T البالغة) سرطان ورم الخلايا T في الكاريبي وجنوب اليابان، ينتشر عن طريق الرضاعة الطبيعية، وممارسة الجنس ومشتقات الدم)، فيروس التهاب الكبد الوبائي C (HCV) خارج عقدي للخلايا (B)، HHV-8 (ساركومة كابوزي)، HCV (NHC خارج عقدي للخلايا B).
 - بكتيري: هـ. بايلوري (النسيج الليمفي المتعلق بالغشاء المخاطي MALT).
 - الإشعاع: ارتباط ضعيف.
 - علاج كيميائي: عوامل ألكلة.
- تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO): أورام خلايا B ضد أورام خلايا T والخلايا القاتلة الطبيعية (NT).

- خلايا B (=٪٨٠) DLBCL (=٪٣)، حويصلي (=٪٢٢)، النسيج الليمفي المتعلق بالغشاء المخاطي MALT (=٪٥)، CLL خلايا B (=٪٦)، خلايا غطاء (=٪٦).
- خلايا T (=٪١٣) = خلايا T/NK، ليمفومة خلايا T المحيطة (=٪٦)، أشباه الفطريات الفطارية (=٪١)، خلايا كبيرة ورمية (=٪٢).
- تصنيف منخفض: (حويصلي (تدرج ١-٢)، ليوكيميا ليمفية مزمنة CLL، النسيج الليمفي المتعلق بالغشاء المخاطي MALT، أشباه فطريات فطارية.
- تصنيف وسيط: (حويصلي (تدرج ٣)، خلايا غطاء، DLBCL، خلايا T/NK، ليمفومة خلايا T المحيطة، خلايا كبيرة ورمية.
- تصنيف عالي: ليمفومة بيركيت، ليمفي ورمي.
- DLBCL: ٣٠-٤٠٪ في أمراض المرحلة II-I. ويشيع الداء خارج العقدي.
- الوجود الحويصلي: مرحلة II-I (=٪٢١)، III (=٪١٩)، IV (=٪٦٠)، تدرج نسيجي: ١ = حويصلي صغيرة منشطر، ٢ = حويصلي مختلط، ٣ = حويصلي كبير.
- MALT (أو ليمفومة خلايا B في المنطقة الهامشية خارج العقد الليمفاوية) تضم عادة البطن، والكتلة النسيجية الملحقة بتجويف العين، والجلد، والغدة الدرقية، والغدة النخامية، والرئة، والثدي. وتظهر عادة في المرحلة II-I (=٪٦٥-٧٠).
- خلايا مانتل: توجد عادة بدء عام في الطحال ونخاع العظم، والقناة الهضمية.
- التحديد الوراثي المناعي: انظر الفهرس D
- الجينات الخلية: انظر الفهرس D

إجراءات التشخيص

Workup

- التاريخ المرضي والفحص الطبي: فحص الأنف والأذن والحنجرة في حالة إصابة العقد الليمفاوية العنقية ما فوق العظم اللامي.
- فحص العين بحثاً عن ليمفومة الجهاز العصبي المركزي.

- أخذ خزعة من العقد الليمفاوية جراحياً مع فحص هستولوجي وباثولوجي، وتحديد جيني مناعي، وفحص وراثي جيني، وفحوصات المصفوفات الجزيئية.
- فحوصات معملية: عد دم كامل، واختبار وظائف الكبد، وكرياتينين، واختبار سرعة الترسيب، والفسفاتيز القلوي، وحمض اليوريك، ولاكتات ديهيدروجينيز LDH، وHbsAg، والأجسام المضادة للالتهاب الكبدي الفيروس (B)، وفيروس نقص المناعة المكتسب (الإيدز).
- الأشعة: أشعة أكس على الصدر، أشعة مقطعية (على الصدر/ البطن/ الحوض + العنق)، التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET أو فحص جاليوم، يؤخذ في الاعتبار الفحص بموجات الرنين المغناطيسي.
- خزعة من نخاع العظم.
- فحص خلايا السائل المخيخي الشوكي إذا لزم (ليمفومة الجهاز العصبي المركزي أو ليمفومة فوق الجافية).

تصنيف مراحل المرض

- يستخدم نظام آن آر بور لتحديد مراحل المرض (انظر الفصل الثالث والثلاثون: ليمفومة هودجكين).
- المرحلة المحدودة: المرحلة II-I (≥ 3 مناطق العقد الليمفاوية المتقاربة)، لا توجد أعراض B، لا يوجد تكتل ورمي ($c = 10$ سم).
- المرحلة المتقدمة: المرحلة II مع مناطق عقد ليمفاوية مصابة أكبر من 3، المرحلة III-IV، أعراض B، أو تكتل ورمي (≥ 10 سم).
- المواقع خارج العقد الليمفاوية، وليس خارج مجرى الليمف (ومن ثم لا يمكن تصنيفها E): حلقة فالداير، والغدة الزعترية، والطحال.

مؤشر تقدم المرض العالمي (N Eng/J Med 1993).

- للدرجة الوسيطة والمرتفعة من الليمفومة خلاف هودجكين.
- العوامل الجانبية المعاكسة: السن أكبر من أو يساوي 60 عاماً، المرحلة IV/III، لاكتات ديهيدروجينيز مرتفع، حالة نقص الكفاءة (مثل ECOG < 2) وأكثر من موقع واحد لإصابة خارج العقد الليمفاوية.
- 5 سنوات من المقاومة الكلية للمرض بواسطة العوامل المعاكسة: 0-1 (73٪)، 2 (51٪)، 3 (43٪)، 4-5 (26٪).

توصيات العلاج Treatment recommendations

ليمفومة غير هودجكين الخلايا B من الدرجة المنخفضة

المرحلة	العلاج الموصى به
المحدودة (١٠٪ من الحالات)	العلاج الإشعاعي IFRT (٢٥-٣٦ جراي عند ١,٥-١,٨ جراي/جزء، حسب حجم الورم) متوسط المقاومة (١٠-١٥ عاماً: ١٠ أعوام DFS=٤٠-٥٠٪. التحول إلى DLBCL يحدث بنسبة ١٠-١٥٪.
المتقدمة (٩٥٪)	بلا أعراض - ملاحظة في حالة وجود أعراض - كلورامبيوسيل Cvp، فلودارابين أو علاج إشعاعي (٨ جراي ١x بالنسبة للمرض الموضعي) متوسط المقاومة ٨-٩ سنوات (بين سن أصغر من ستين سنة، ١٠-١٢ سنة)
الانتكاس	جرعة عالية من العلاج الكيماوي بالإضافة إلى عملية زرع خلايا جزعية، أو علاج إشعاعي مناعي.
المرض المتحول	يعالج كما في المرحلة الوسيطة من المرض. ريتوزان تشخيصي في مرحلة العلاج التحفظي. عملية الزرع أيضاً تشخيصية.

ليمفومة غير هودجكين الخلايا B- المرحلة الوسيطة

المرحلة	العلاج الموصى به
المحدودة (٣٠٪ من الحالات)	يفضل -CHOP- ريتوزيباب (R) ٣x-٤ ثم IFRT (٢٥-٣٦ جراي)
المتقدمة (٧٠٪)	CHOP-Rx6-8 (يعطي ريتوزيباب في حالة DLBCL). علاج إشعاعي للمجال المشترك إلى مواقع التكتل الابتدائي قابل الانعكاس عملية الزرع المحدثة تشخيصية.
الانتكاس	العلاج الكيماوي بجرعة عالية بالإضافة إلى زرع خلايا جزعية.

علاج تحفظي	ارتداد متفرد - العلاج الإشعاعي مرض متشعب - علاج كيميائي (ريتوزيباب، وإيتوبوسيد، إلخ)
------------	---

ليمفومة غير هودجكين من الدرجة العالية

المرحلة	العلاج الموصى به
كل الحالات	مركب من العلاج الكيميائي أو التجريب السريري.

MALT المعدي

المرحلة	العلاج الموصى به
المرحلة IAE	نظام علاج العقاقير الأربعة (مثبط مضخة البروتون، بيسموث تحت ساليسيليت، تتراسيكلين، و مترويندازول) لمدة أسبوعين. الاستجابة الكلية ٩٧-٩٩٪. ولكن متوسط الوقت نحو الاستجابة الكلية هو ٦-٨ أشهر.
المرحلة أكبر من أو تساوي IIAE	عامل الألكلة.
ارتدادي أو غير مستجيب للمضادات الحيوية	يقترح المرض المستقل عن بكتريا هيلكوباكتر بايلوري. علاج إشعاعي للمجال المشترك لكل العقد الليمفاوية بالبطن ومنطقة ما فوق البطن (٣٠ جري / ٢٠ الجزء). تحكم موضعي < ٩٥٪.

الدراسات

Studies

ليمفومة المرحلة المحدودة منخفضة الدرجة

- دراسة ستانفورد (ICO 1996): عولج ١٧٧ مريضاً في المرحلة I-II من الليمفومة المتحوصلة بواسطة العلاج الإشعاعي فقط. ٢٥٪ أجريت لهم عمليات فتح بطن حسب تدرج المرض. (١٠ سنوات المقاومة الخالية من الانتكاس والمقاومة الكلية كانا ٤٤٪ و ٦٤٪ على الترتيب). متوسط المقاومة كان ٨ سنوات.

- مستشفى رويال مارسدن (السرطان 1994 Er.J): عولج ٢٠٨ مريض في المرحلة السريرية IIIE من الليمفومة منخفضة الدرجة بواسطة العلاج الإشعاعي فقط. متوسط المتابعة كان ١٢, ٥ سنة. ١٠ سنوات من المقاومة الخالية من المرض، واللاحقة بعد ١٠ سنوات كانت بشكل متكرر.
- مستشفى الأميرة مارجريت (ASCO ٢٠٠٤): عولج ٤٦٠ مريض بالمرحلة الأولى والثانية من ليفوما فوليكولر بالعلاج الإشعاعي فقط وكانت معدل فترة المتابعة ١٢, ٥ سنة وبلغ زمن المقاومة من المرض ١٠ سنوات ونسبة المعيشة ٤١٪ وفترة ارتداد البعيد المدى أكثر من ١٠ سنوات.
- ليمفومة المرحلة المتقدمة منخفضة الدرجة
- BNLI (لانسيت ٢٠٠٣): تعرض ٣٠٩ مريض بليمفومة المرحلة III-IVA منخفضة الدرجة بشكل عشوائي إلى كلورامبيوسيل فوري أو الملاحظة. لا فارق في المقاومة الكلية. MS كان ٥, ٩ سنوات (كلورامبيوسيل) ضد ٦, ٧ سنوات (ملاحظة).
- EORTC 209-1 (ICO 2006): تعرض ٣٨١ مريضاً بليمفومة المرحلة المتقدمة من الدرجة المنخفضة غير واعين بالعلاج، وبشكل عشوائي إلى CVP أو فلودارابين. رفع الفلودارابين معدل الاستجابة الكلية من ٥٨٪ إلى ٧٥٪، ولكن لم يكن له أي تأثير على المقاومة الكلية أو TTP.
- ليمفومة المرحلة المحدودة من الدرجة المتوسطة
- SWOG 8735 (ASH 2004): تعرض ٤٠١ مريض بليمفومة من المرحلة المحدودة، وسيطة الدرجة في المرحلة IIE/II/IE/I أو ليمفومة مرحلة التكتل الورمي I بشكل عشوائي إلى العلاج الإشعاعي للمجال المشترك CHOPx3+ (٤٠-٥٠ جراي) أو CHOPx8 وحده. أظهرت نتائج خمس سنوات من مقاومة المرض (N Engl J Med 1998) تحسنت مقاومة المرض والمقاومة الخالية من الفشل مع CHOP-IFRT. نتائج ٧-١٠ سنوات لم تعد ظهور أي فارق في مقاومة المرض أو المقاومة الخالية من الفشل.
- ECOG-E 1484 (ICO 2004): تلقى ٣٥٢ مريضاً المرحلة I-II-III غير الورمية أو خارج العقدية I أو المتكتلة متوسطة الدرجة، تلقوا علاج CHOPx8 ثم تعرضوا بشكل عشوائي إلى الملاحظة أو العلاج الإشعاعي للمجال المشترك (٣٠-٤٠ جراي). قام العلاج الإشعاعي للمجال المشترك بتحسين ٦ سنوات من المقاومة الخالية من المرض (٧٣٪ بدلا من ٥٦٪) ولكن بدون فارق في المقاومة الكلية للمرض.

• **GELA-LNH93-1 (NEIM 2005)**: تعرض ٦٤٧ مريضاً أعمارهم ٦٠ عاماً أو أصغر، في المرحلة II-I، من ليمفومة خلاف هودجكين المرحلة الوسيطة IPI = صفر، بشكل عشوائي لعلاج ACVBPx3 يتبعها علاج كيميائي صلب (بدون علاج إشعاعي) أو 3xCHOP + العلاج الإشعاعي للمجال المشترك (٤٠ جراي). قام ACVBP بشكل واضح بتحسين ٥ سنوات المقاومة الخالية من الأحداث والمقاومة الكلية للمرض، بعض النظر عن إذا كان المرض متكتل الورم أو لا.

ليمفومة المرحلة المتقدمة من الدرجة الوسيطة

• **SWOG 8516 (NEIM 1993)**: تعرض ٨٩٩ مريضاً بورم في المرحلة II، داء المرحلة III-IV بشكل عشوائي إلى CHOP ضد ٣ من أحدث وأكثر أنظمة العلاج الكيميائي تركيزاً (ProMACE-CytaBOM, MACOP-B و n-BACOD) لا فارق في المقاومة الكلية للمرض، أو الاستجابة الكلية أو المقاومة الخالية من المرض.

• **GELA LNH 98-5 (NEIM 2002)**: تعرض ٣٩٩ مريضاً أعمارهم تزيد عن الستين سنة مرضى بداء المرحلة IV-II عشوائياً إلى CHOPx8 أو CHOPx8 بالإضافة ريتوزيما. يحسن CHOP-R من الاستجابة الكلية (٧٦٪ مقابل ٦٣٪)، عامين المقاومة الخالية من الأحداث (٥٧٪ مقابل ٣٨٪) ومقاومة المرض (٧٠٪ مقابل ٥٧٪).

• **MINT (Asco 2004)**: تعرض ٣٢٦ مريضاً بأعمار ٦٠ عاماً أو أقل مصابين بالمرحلة I-PIIO أو المرحلة IV-II أو المرحلة المتكتلة BLBCL-I بشكل عشوائي إلى مثل CHOP 6x أو مثل CHOP + ريتوزيما 6x. R+CHOP حسن الاستجابة الكلية، عامين هو الوقت حتى فشل العلاج (٥٨٪ مقابل ٨١٪) وعامين المقاومة الكلية للمرض (٨٥ مقابل ٩٥٪).

ليمفومة انتكاسية من الدرجة الوسيطة

• **PARMA (Asco 1998)**: ١٠٩ من ٢١٥ مريضاً بالدرجة المتكسة الوسيطة أو العالية والمستجيبة لتحفيز 2xDHAP، بشكل عشوائي تعرضوا إلى جرعة عالية من العلاج الكيميائي (BEAC) + عملية زرع نخاع ذاتية أو 4x DHAP. تمت الإشارة إلى العلاج الإشعاعي للمجال المشترك في كلا الزراعين بالنسبة للداء متكتل الورم (٥ سم). متوسط المتابعة كان ١٠٠ شهر. تحسنت مقاومة المرض لمدة ٨ سنوات والمقاومة الخالية من الفشل بشكل كبير في ذراع BMT. نقصت الانتكاسات بإضافة العلاج الإشعاعي للمجال المشترك في ذراع BMT (٣٦٪ إزاء ٥٥٪).

تقنيات الأشعة

تصميم المجال والمحاكاة

- تستخدم مجالات العلاج الإشعاعي للمجال المشترك، انظر المواصفات في الفصل الثالث والثلاثون: ليمفومة هودجكين.

وصفات الجرعة Dose prescriptions

- انظر حسابات العلاج.

حدود الجرعة Dose limitations

- كما في الفصل الثالث والثلاثون: ليمفومة هودجكين.

المضاعفات

Complications

- كما في الفصل الثالث والثلاثون: ليمفومة هودجكين.

المتابعة

FOLLOW -UP

- كما في الفصل الثالث والثلاثون: ليمفومة هودجكين.

المراجع

- Ardeshna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:516–522.
- Armitage JO. Defining the stages of aggressive non-Hodgkin's lymphoma – a work in progress. *N Engl J Med* 2005;352:1250–1252.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–242.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1002–1006.

- Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S, et al. Phase III Intergroup Study of Fludarabine Phosphate Compared With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Chemotherapy in Newly Diagnosed Patients With Stage III and IV Low-Grade Malignant Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1590–1596.
- Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22:3032–3038.
- Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996;14:1282–1290.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339:21–26.
- Petersen PM, Gospodarowicz MK, Tsang RW, et al. Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 2004;22:6521.
- Pfreundschuh M, Trümper L, Ma D, et al. Randomized intergroup trial of first line treatment for patients ≤ 60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab – early stopping after the first interim analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:6500.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540–1545.
- Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:1197–1205.
- Spier CM, LeBlanc M, Chase E, et al. Histologic subtypes do not confer unique outcomes in early-stage lymphoma: long-term follow-up of SWOG 8736. *Blood* 2004;104:abst 3263.
- Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA, et al. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994;69:1088–1093.