

Routine clinical and laboratory factors as predictive markers for non-response to ABVD chemotherapy in classical Hodgkin lymphoma: a prospective cohort study

Hasan Khalil *

Dr. Firas Hussein **

Dr. Maram Bilal ***

(Received 27 / 4 / 2026. Accepted 30 / 6 / 2025)

□ ABSTRACT □

Introduction: Classical Hodgkin lymphoma (cHL) is a highly curable lymphoma, and the ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vincristine, Dacarbazine) regimen is the standard treatment for early stages. However, 20-25% of patients do not respond adequately, exposing them to dual toxicity.

Objective: To evaluate the ability of clinical and laboratory factors to predict failure to achieve complete remission in cHL patients treated with ABVD.

Methods: Our prospective cohort study included 144 patients at Latakia University Hospital. Laboratory variables were measured before treatment, and response was classified according to Lugano criteria. logistic regression analyses were performed.

Results: Complete remission was achieved by 78.5% of patients, while 21.5% did not. B symptoms, bulky mass, and low lymphocyte count before treatment were independently associated with failure to achieve complete remission. A synergistic interaction was found between B symptoms and bulky mass, and their combined presence increased the risk of non-response 6.6-fold.

Conclusion: Routine factors (B symptoms, bulky mass, low lymphocyte count) constitute a practical predictive tool to identify patients at risk of non-response to the ABVD, and validation of the results in larger studies is recommended.

Keywords: Classical Hodgkin lymphoma, ABVD, predictive factors, complete remission, absolute lymphocyte count.



Copyright : Latakia University Journal (formerly Tishreen) - Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* PhD Student - Department of Biochemistry and Microbiology- Faculty of Pharmacy- Latakia University(formerly Tishreen) - Lattakia- Syria. hasan.khalil@Latakia-univ.edu.sy

** Professor- Department of Internal Medicine (Clinical Hematology)- Faculty of Medicine- Latakia University(formerly Tishreen) - Lattakia- Syria.

*** Assistant Professor- Department of Biochemistry and Microbiology- Faculty of Pharmacy- Latakia University(formerly Tishreen) - Lattakia- Syria. maram.b@latakia-univ.edu.sy

العوامل السريرية والمخبرية الروتينية كعلامات تنبؤية لعدم الاستجابة على العلاج الكيميائي ABVD في لمفوما هودجكن الكلاسيكية: دراسة حشدية مستقبلية

حسن خليل *

د. فراس حسين **

د. مرام بلال ***

(تاريخ الإيداع 2026 / 4 / 27. قُبِلَ للنشر في 2026 / 6 / 30)

ملخص

المقدمة: تُعد لمفوما هودجكن الكلاسيكية (CHL) من الأورام اللمفاوية عالية القابلية للشفاء، ويُعد نظام ABVD العلاج القياسي للمراحل المبكرة. إلا أن 20-25% من المرضى لا يستجيبون بشكل كافٍ، مما يعرضهم لسمية مزدوجة. الهدف: تقييم قدرة عوامل سريرية ومخبرية على التنبؤ بعدم الهدأة التامة لدى مرضى CHL المعالجين بـ ABVD. الطرائق: شملت هذه الدراسة الحشدية المستقبلية 144 مريضاً بـ CHL في مشفى اللاذقية الجامعي. قيسَت المتغيرات المخبرية قبل العلاج، وصنفت الاستجابة حسب معايير Lugano. أُجري تحليل انحدار لوجستي أحادي ومتعدد. النتائج: حقق 78.5% من المرضى هدأة تامة، بينما لم يحققها 21.5%. ارتبطت الأعراض العامة والكتلة الورمية العرطلة، وانخفاض تعداد اللمفاويات المطلق قبل العلاج بشكل مستقل بعدم حدوث الهدأة التامة. كما وُجد تأثير تآزري بين الأعراض العامة والكتلة العرطلة، حيث زاد وجودهما معاً خطر عدم الاستجابة بنحو 6.6 أضعاف. الخلاصة: تشكل العوامل الروتينية (الأعراض العامة، الكتلة العرطلة، انخفاض اللمفاويات) أداة تنبؤية عملية لتحديد مرضى CHL المعرضين لخطر عدم الاستجابة على بروتوكول ABVD، وتوصى بالتحقق من النتائج في دراسات أكبر.

الكلمات المفتاحية: لمفوما هودجكن الكلاسيكية، ABVD، عوامل تنبؤية، هدأة تامة، تعداد اللمفاويات المطلق.

حقوق النشر: مجلة جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

* طالب دكتوراه - قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) - اللاذقية - سورية.

hasan.khalil@latakia-univ.edu.sy

** أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (الدمويات السريرية) - كلية الطب البشري - جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) - اللاذقية - سورية.

*** مدرس - قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة اللاذقية (تشرين سابقاً) - اللاذقية - سورية.

maram.b@latakia-univ.edu.sy

1- مقدمة

تعد لمفوما هودجكن الكلاسيكية (cHL) أحد الأورام اللمفاوية الخبيثة التي تنشأ من الخلايا البائية وتحديداً الخلايا البائية في المركز المنتش Germinal center B cells. وتُعد من الأمراض ذات قابلية عالية للشفاء على الرغم من طبيعتها الخبيثة، خاصة عند تشخيصها في المراحل المبكرة. يبقى نظام (Adriamycin, Bleomycin, ABVD Vinblastine, Dacarbazine) حالياً العلاج القياسي لمرضى المراحل المبكرة المواتية (Favorable early stages)، وذلك بفضل فعاليته العالية وسميته المنخفضة نسبياً. بالمقابل، تُخصص البروتوكولات الأكثر كثافة مثل (Brentuximab vedotin - Etoposide - Cyclophosphamide - Adriamycin (doxorubicin) - Dacarbazine - Dexamethasone) BrECADD للمراحل المتقدمة أو للمرضى ذوي عوامل الخطورة، أو كعلاج إنقاذي بعد فشل ABVD [1]. يمتلك بروتوكول ABVD عدة آليات لتثبيط الورم والقضاء عليه. ينتمي Adriamycin إلى عائلة Anthracyclines والتي تؤثر من خلال التداخل مع جزيئات DNA حيث تساعد بنيتها بالتوضع ضمن DNA مما يعيق عملية تضاعف DNA وعملية انتساخ RNA في الخلايا ذات معدل الانقسام المرتفع [2]. يُعد تثبيط أنزيم Topoisomerase II آلية أخرى مقترحة لعمل Anthracyclines. يقوم هذا الأنزيم بقطع سلسلتي DNA وإعادة وصلهم بعد إزالة الالتفاف (تحلز السلسلتين). وجود Anthracyclines يعيق الأنزيم عن إعادة وصل السلاسل بعد قطعها مما يعيق نمو الخلية ويحرض الموت الخلوي المبرمج [3]. بالمقابل تمتلك Anthracyclines تأثيرات سمية جانبية أهمها السمية القلبية وقلة العدلات إضافة للإقياء [4]. يحرض Bleomycin تكسر سلاسل DNA عبر ارتباطه بمواقع محددة على السلسلة وتحريض قطعها في مكان الارتباط [5]. يمتلك Bleomycin تأثيرات سامة للرئة [6]، الأمر الذي يفسر إزالته من بروتوكول ABVD بعد دورتين علاجيتين لدى مرضى الخطورة العالية لانسمام الرئة وتحديداً المرضى كبار السن [1]. يثبط Vinblastine تشكل الأنابيب الدقيقة. يرتبط بشكل نوعي ببروتين tubulin وتحديداً بوحدة β -tubulin. هذا الارتباط يمنع قدرة الـ tubulin على الارتباط ببعضها البعض وتشكيل الأنابيب الدقيقة. تعد الأنابيب الدقيقة المكون الأساسي للمغزل الانقسام المسؤول عن فصل الكروموسومات أثناء الانقسام. بتعطيل تشكيلها، يُوقف الفينبلاستين انقسام الخلية في طور الاستوائي (Metaphase) [7]. يسبب تثبيط نقي عظم ويمتلك تأثيرات سمية عصبية [8]. يمتلك Dacarbazine خصائص مؤلفة (إضافة سلاسل ألكانات إلى الجزيئات) حيث يسبب متيلة DNA مما يثبط تضاعف DNA وانتساخ RNA [9]. يسبب تثبيط نقي عظم وقد يحدث سمية كبدية [10]. تشير التقارير إلى أن حوالي 20-25% من المرضى لا يستجيبون بشكل كافٍ لـ ABVD [11]. المشكلة الأساسية أن هؤلاء المرضى غير المستجيبين يتعرضون لسمية مزدوجة: أولاً من دورات ABVD غير الفعالة، ثم من البروتوكولات المكثفة كخط ثانٍ. لذلك، فإن تحديد مرضى الخطورة العالية لعدم الاستجابة قبل بدء العلاج يمثل حاجة سريرية ملحة. تعتمد التوصيات العالمية حالياً على مؤشرات إنذار مثل (IPS) (International Prognostic Score)، لكنها مقتصرة فقط على حالات لمفوما هودجكن المتقدمة [12].

2- أهمية البحث وأهدافه

تقييم قدرة مجموعة من العوامل السريرية والمخبرية الروتينية مثل العمر، الأعراض العامة، الكتلة الورمية العرطلة، تعداد اللمفاويات المطلق Absolute lymphocyte count (ALC)، البروتين C المتفاعل C- (CRP)

Reactive protein، سرعة ترسيب الكريات الحمراء (ESR) Erythrocyte sedimentation rate على التنبؤ بعدم حدوث الهدأة التامة لدى مرضى CHL المعالجين بـ ABVD.

3- طرائق البحث ومواده

تصميم الدراسة والعينة

أُجريت دراسة أترابية مستقبلية (prospective cohort study) في مشفى اللاذقية الجامعي، وشملت 144 مريضاً شخصوا خلال 2024 بـ لمفوما هودجكن الكلاسيكية (CHL) وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية. تم استبعاد المرضى الذين لديهم تاريخ سابق للعلاج الكيميائي أو الإشعاعي، أو أمراض التهابية مزمنة تؤثر على مستويات CRP و ESR. جُمعت البيانات السريرية والديموغرافية والمخبرية لجميع المرضى قبل بدء العلاج.

المتغيرات السريرية والشعاعية المدروسة

تُعرف الأعراض العامة (B symptoms) بوجود واحد أو أكثر مما يلي: حمى غير مفسرة أكثر من 38°C ، تعرق غزير خلال ساعات الصباح الباكر، أو فقدان وزن غير مفسر أكبر من 10% من وزن الجسم خلال 6 أشهر قبل التشخيص، أو حكة محرضة بالماء الدافئ. تم تعريف الكتلة الورمية العرطلة (bulky mass) بأنها أي كتلة ورمية يزيد قطرها الأكبر عن 10 سم في التصوير المقطعي المحوسب (CT scan)، أو تشغل أكثر من ثلث عرض الصدر في صورة الصدر الشعاعية الأمامية. تم جمع هذه المتغيرات من السجلات الطبية والصور الشعاعية قبل بدء العلاج.

الفحوصات المخبرية

قبل تلقي أي علاج، أُجريت الفحوص الدموية التالية: تعداد الدم الكامل Complete blood count (CBC)، سرعة ترسيب كريات الدم الحمراء (ESR)، قياس مستوى البروتين C المتفاعل (CRP)، نازعة هيدروجين اللاكتات Lactate dehydrogenase (LDH)، والألبومين. كما أُجري اختبار الأجسام المضادة للمستضد النووي في فيروس إبشتاين-بار Epstein-Barr nuclear antigen-1 IgG (EBNA-1 IgG) لدى 106 مريض (73.6% من العينة).

تقييم الاستجابة العلاجية

تلقى جميع المرضى بروتوكول ABVD وفقاً لتوصيات ESMO [13]، وتراوح عدد الدورات بين 2 و 6 حسب المرحلة وعوامل الخطورة. بعد الانتهاء من العلاج، أُجري التصوير المقطعي المحوسب لتقييم الاستجابة وفقاً لمعايير Lugano [14]، حيث صُنّف المرضى إلى:

- الهدأة التامة (Complete Remission – CR): اختفاء كامل لجميع مظاهر المرض.
 - الاستجابة الجزئية (Partial Response – PR): تراجع مجموع أكبر قطرين للأفات $\leq 50\%$.
 - المرض المستقر (Stable Disease – SD): تراجع أو زيادة أقل من 50%.
 - المرض المتقدم (Progressive Disease – PD): زيادة الأفات $\leq 50\%$ أو ظهور آفة جديدة.
- تم دمج المجموعات الثلاث الأخيرة (PD، SD، PR) في مجموعة واحدة تحت اسم "عدم حدوث الهدأة التامة" (non-CR) وذلك لأغراض التحليل.

التحليل الإحصائي

أُجريت التحاليل باستخدام برنامج SPSS (الإصدار 26). اختبرت طبيعياً توزيع البيانات باستخدام اختبار Shapiro-Wilk، وأظهرت جميع المتغيرات المستمرة توزيعاً غير طبيعي ($P \text{ value} < 0.05$)، لذلك عُرضت بالوسيط (المدى الربيعي) وقورنت باستخدام اختبار Mann-Whitney U. أما المتغيرات الفئوية فقورنت باستخدام اختبار Chi-square أو اختبار Fisher exact عند الاقتضاء.

الانحدار اللوجستي: أُجري تحليل أحادي لفحص كل متغير على حدة، ثم نموذج متعدد واحد تضمن هذه المتغيرات الأربعة. قُدّرت نسب الأرجحية (OR) وفواصل الثقة 95%. عُدت $P \text{ value}$ الأقل من 0.05 ذات دلالة إحصائية. تم استخدام العمر، تعداد اللبافويات المطلق، CRP، وESR كمتغيرات مستمرة في التحليل. لتسهيل تفسير نسبة الأرجحية (OR)، تم تحويل العمر إلى وحدات "لكل زيادة 10 سنوات"، وتحويل ALC إلى وحدات "لكل زيادة 100 خلية/مم³" أي أن OR تعكس انخفاض الخطر المرافق لارتفاع اللبافويات. وتحويل CRP وESR إلى وحدات "لكل زيادة 10 بوحدهما mg/L و mm/h على التوالي.

4- النتائج والمناقشة

خصائص العينة

من بين 144 مريضاً، حقق 113 (78.5%) هدأة تامة (CR)، بينما ضمّت مجموعة "عدم الهدأة" 31 مريضاً (21.5%)، وشملت حالات الاستجابة الجزئية (23 مريضاً)، والمرض المستقر (5 مرضى)، والمرض المتقدم (3 مرضى). يلخص الجدول (1) الخصائص السريرية والمخبرية للمرضى حسب حالة تحقيق الهدأة التامة.

الجدول 1: الخصائص السريرية والمخبرية للمرضى حسب حدوث الهدأة التامة (CR) بعد العلاج بـ"ABVD".

P value	عدم حدوث الهدأة التامة (N=31)	حدوث الهدأة التامة (N=113)		
0.045	36 (29-47)	32 (25-43)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	العمر (سنوات)
0.104	14	70	ذكر	الجنس
	17	43	أنثى	
0.894	2	7	I	Stage
	13	56	II	
	9	27	III	
	7	23	IV	
0.413	16	76	التصلب العقيدي	النمط النسيجي
	10	22	مختلط الخلوية	
	4	12	الغني باللبافويات	
	1	3	نافذ اللبافويات	
0.001	25	54	موجودة	الأعراض العامة
	6	59	غير موجودة	
0.001	9	4	موجودة	كتلة عرطلة
	22	109	غير موجودة	
0.033	20	50	موجودة	إصابة بفيروس إيبشتاين بار *
	4	32	غير موجودة	

0.003	5	52	موجودة	قصة عائلية
	26	61	غير موجودة	
0.143	8760 (12128-6577)	9600 (12275-7800)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	تعداد كريات بيض (Cell/mm ³)
0.046	1400 (1800-1100)	1600 (2013-1300)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	تعداد لمفاويات (Cell/mm ³)
0.438	450 (680-213)	500 (700-300)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	تعداد وحيدات (Cell/mm ³)
0.981	293 (371-240)	310 (385-200)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	تعداد صفيحات (PLT/mm ³)
0.327	11.3 (12.6-10.3)	11.1 (12.0-10.2)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	الخصاب (g/dL)
0.140	3.8 (4.0-3.7)	3.9 (4.1-3.8)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	الألبومين (g/dL)
0.040	13.9 (17.6-11.4)	12.1 (14.8-10.5)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	CRP (mg/L)
0.025	31 (38-25)	27 (33-23)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	ESR (mm/h)
0.091	314 (370-220)	248 (325-201.5)	الوسيط (الربيع الأول-الربيع الثالث)	LDH (IU/L)

قورنت المتغيرات باستخدام اختبار Mann-Whitney U (للمستمرة) واختبار Chi-square أو اختبار Fisher exact (للفئوية).

*شمل اختبار فيروس إبشتاين بار 106 مريض

أظهرت المقارنة بين المجموعتين أن المرضى غير المستجيبين كانوا أكبر سناً، وهو ما يتسق مع الدراسات السابقة التي أشارت إلى أن تقدم العمر يرتبط بسوء الاستجابة. ربما يعود هذا إلى تراجع الوظائف الحيوية مع التقدم بالسن وازدياد احتمالية وجود أمراض مزمنة مرافقة تضعف الاستجابة على العلاج [15]. كما ارتبط وجود الأعراض العامة (B symptoms) والكتلة الورمية العرطلة (Bulky mass) بشكل قوي بعدم الهدأة لكل منهما، وهما عاملان تقليديان معروفان بسوء الإنذار في لمفوما هودجكن. من اللافت أن الكتلة العرطلة كانت موجودة في 9 من 31 مريضاً (29%) في مجموعة عدم الهدأة مقابل 4 فقط من 113 (3.5%) في مجموعة الهدأة، مما يعكس تأثيراً كبيراً قد يعود إلى أن الكتلة العرطلة تمثل عبئاً ورمياً عالياً قد يستعصي على القضاء التام بالعلاج القياسي. في المقابل، ارتبطت القصة العائلية الإيجابية بانخفاض خطر عدم الهدأة. هذه النتيجة قد تبدو غير متوقعة، ولكن يمكن تفسيرها بأن القصة العائلية الإيجابية قد تعكس نمطاً وراثياً يجعل الورم أكثر استجابة للعلاج [16, 17]، أو أنها ترتبط بعوامل تؤدي إلى تشخيص مبكر وتحسن النتائج. ومع ذلك، نظراً لصغر عدد الحالات (5 فقط في مجموعة عدم الهدأة)، يجب تفسير هذه النتيجة بحذر. أظهر انخفاض تعداد اللمفاويات المطلق وارتفاع CRP وارتفاع ESR ارتباطاً هاماً بعدم الهدأة. يتوافق انخفاض اللمفاويات مع فرضية أن ضعف المناعة يعيق الاستجابة للعلاج [18]، في حين أن ارتفاع CRP و ESR يعكس وجود التهاب جهازى مرافق للورم العدوانى. من المثير للاهتمام أن LDH لم يظهر ارتباطاً ذا دلالة. قد يكون بسبب التباين الكبير في قيمه. لم تظهر بقية المتغيرات (الجنس، المرحلة، النمط النسيجي، تعداد الكريات البيض، الوحيدات، الصفيحات، الخصاب، الألبومين) فروقاً ذات دلالة إحصائية. تشير هذه النتائج مجتمعة إلى أن مجموعة صغيرة من العوامل السريرية والمخبرية الروتينية يمكنها تمييز المرضى المعرضين لخطر الفشل العلاجي، مع

التأكيد على أن التحليل الوصفي لا يأخذ في الاعتبار التفاعلات بين المتغيرات، وهو ما سيتم معالجته في نموذج الانحدار اللوجستي.

تحليل الانحدار اللوجستي

أجري تحليل انحدار لوجستي أحادي لكل متغير على حدة، ثم نموذج متعدد ضم جميع المتغيرات السابقة للتأكد من العوامل المرتبطة بعدم تحقيق الهدأة التامة كما هو موضح في الجدول 2. في التحليل الأحادي ارتبطت المتغيرات التالية بزيادة خطر عدم الهدأة: وجود الأعراض العامة، وجود الكتلة الورمية العرطلة، وجود إصابة بفيروس إيبشتاين بار، وارتفاع ESR (لكل 10 مم/ساعة). في المقابل، ارتبطت القصة العائلية الإيجابية بانخفاض خطر عدم الهدأة. أما زيادة العمر (لكل 10 سنوات)، وارتفاع تعداد اللمفاويات (لكل زيادة 100 خلية/مم³)، وارتفاع CRP (لكل 10 مغ/ل) فأظهرت اتجاهاً لكنها لم تمتلك أهمية إحصائية. في التحليل المتعدد بقيت الأعراض العامة، الكتلة الورمية العرطلة، وانخفاض تعداد اللمفاويات مرتبطة بشكل مستقل بعدم الهدأة، بينما فقدت المتغيرات الأخرى دلالتها الإحصائية بعد الضبط.

الجدول 2: تحليل الانحدار اللوجستي الأحادي والمتعدد للعوامل المرتبطة بعدم تحقيق

الهدأة التامة لدى مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية المعالجين بـ ABVD

P value	الحد الأعلى من مجال الثقة (CI 95%)	الحد الأدنى من مجال الثقة (CI 95%)	نسبة الأرجحية	
Univariable analysis				
0.089	0.996	1.058	1.027	العمر (لكل زيادة 10 سنوات)
0.002	13.019	1.836	4.552	الأعراض العامة (موجودة vs غير موجودة)
0.0002	44.224	3.322	11.148	كتلة ورمية عرطلة (موجودة vs غير موجودة)
0.004	0.585	0.072	0.226	قصة عائلية (موجودة vs غير موجودة)
0.0497	11.764	1.090	3.2	إصابة مسبقة بفيروس EBV (موجودة vs غير موجودة)
0.087	0.864	1.010	0.934	تعداد اللمفاويات (لكل زيادة 100 Cell/mm ³)
0.067	0.956	3.906	1.930	CRP (لكل زيادة 10 mg/L)
0.009	1.116	2.188	1.563	ESR (لكل زيادة 10 mm/h)
Multivariable analysis				
0.092	0.928	2.725	1.590	العمر
0.010	1.698	7.619	2.447	الأعراض العامة (موجودة vs غير موجودة)
0.013	1.020	6.333	2.619	كتلة ورمية عرطلة (موجودة vs غير موجودة)
0.196	1.829	0.052	0.309	قصة عائلية (موجودة vs غير موجودة)

0.384	14.651	0.355	2.282	إصابة مسبقة بفيروس EBV (موجودة vs غير موجودة)
0.009	0.676	0.947	0.800	تعداد اللعافويات (لكل زيادة 100 Cell/mm ³)
0.805	0.119	15.385	1.359	CRP (لكل زيادة 10 mg/L)
0.189	0.735	4.739	1.866	ESR (لكل زيادة 10 mm/h)

تتوافق نتائجنا جزئياً مع الأدبيات السابقة التي أظهرت أن انخفاض تعداد اللعافويات قبل العلاج يرتبط بسوء الاستجابة في الأورام اللعافية [19]. الآلية المحتملة تعكس ضعف الاستجابة المناعية المضادة للورم، حيث تلعب اللعافويات دوراً محورياً في المراقبة المناعية. ومن اللافت أن تأثير تعداد اللعافويات ظهر بقوة في التحليل المتعدد رغم كونه حدياً في التحليل الأحادي، مما يبرز أهمية ضبط العوامل المركبة.

أظهرت الكتلة الورمية العرطلة ارتباطاً مستقلاً بزيادة خطر عدم الهدأة، وهو ما يتسق مع دورها المعروف كعامل سوء إنذار تقليدي. ومع ذلك، فإن اتساع فاصل الثقة (1.02–6.33) يعكس بعض عدم الاستقرار، وقد يكون ناجماً عن صغر عدد الأحداث (31 مريضاً) أو عن ارتباط الكتلة العرطلة بعوامل أخرى لم يتم ضبطها بالكامل.

من المثير للاهتمام أن الأعراض العامة حافظت على دلالتها المستقلة بعد ضبط الكتلة العرطلة وALC، مما يؤكد أنها تعكس عبئاً مرضياً ونشاطاً التهابياً جهازياً لا يعكسه المتغيران الآخريان. هذا يتوافق مع توصيات المشعر الإنذاري العالمي (IPS) الذي يدرج الأعراض العامة كأحد عوامل الإنذار في المراحل المتقدمة [12].

فقدت المتغيرات الالتهابية CRP و ESR دلالتها بعد إدخال العوامل السريرية في النموذج المتعدد. يشير ذلك إلى أن هذه العلامات المخبرية تعكس بشكل كبير النشاط الورمي والعبء المرضي الذي يعكسه وجود الأعراض العامة والكتلة الورمية العرطلة وليس لهما تأثير مستقل إضافي. كذلك أظهرت النتائج أن الإصابة المسبقة بفيروس EBV ارتبطت في التحليل الأحادي بضعف الاستجابة للعلاج (عدم تحقيق الهدأة التامة)، وهو ما يتوافق مع بعض الدراسات التي وصفت الفيروس كعامل مساعد في إحداث خلل مناعي وبيئة داعمة للورم [20]. لكن هذا الارتباط لم يعد ذا دلالة إحصائية بعد ضبط العوامل السريرية والمخبرية الأخرى في التحليل المتعدد. قد يعود فقدان الأهمية إلى أن تأثير EBV يتوسط مسارات التهابية وأعراض عامة تم ضبطها في التحليل المتعدد.

التفاعل بين الأعراض العامة والكتلة الورمية العرطلة

لاختبار ما إذا كان هناك تأثير تآزري بين الأعراض العامة والكتلة الورمية العرطلة على خطر عدم تحقيق الهدأة التامة، تم إضافة حد التفاعل (الأعراض العامة × كتلة ورمية عرطلة) إلى نموذج الانحدار المتعدد. أظهرت النتائج أن حد التفاعل كان ذا دلالة إحصائية كما يُظهر الجدول 3، مما يشير إلى أن التأثير المشترك للأعراض العامة والكتلة العرطلة على عدم الاستجابة أكبر من مجرد حاصل جمع تأثيريهما المنفردين. هذا يعني أن وجود كلا العاملين معاً يرتبط بزيادة خطر عدم الهدأة بنحو 6.6 أضعاف مقارنة بمن لا يملك أياً منهما، بعد ضبط العوامل الأخرى في النموذج.

الجدول 3: تأثير التآزر بين الأعراض العامة والكتلة الورمية العرطلة على خطر عدم تحقيق الهدأة التامة بعد العلاج بـ ABVD

P value	الحد الأدنى من مجال الثقة (CI 95%)	الحد الأعلى من مجال الثقة (CI 95%)	نسبة الأرجحية	الأعراض العامة × كتلة ورمية عرطلة
0.001	20	2.179	6.622	

تشير هذه النتيجة إلى أن الأعراض العامة والكتلة العرطلة قد لا يعكسان مجرد عبء مرضي مستقل، بل يتفاعلان لخلق حالة من العدوانية الورمية العالية أو الالتهاب الجهازى الشديد الذي يعيق الاستجابة للعلاج. يمكن استخدام هذا التفاعل من الناحية السريرية لتحسين دقة تصنيف خطر المرضى: فالمريض الذي يملك كلاً من الأعراض العامة والكتلة العرطلة ينبغي اعتباره ضمن فئة خطر مرتفع جداً، وقد يستفيد من بروتوكولات علاجية أكثر كثافة منذ البداية. ومع ذلك، نظراً لصغر حجم العينة يجب تأكيد هذه النتيجة في دراسات أكبر متعددة المراكز قبل اعتمادها في الممارسة السريرية الروتينية.

5- الاستنتاجات والتوصيات

تُظهر هذه الدراسة أن ثلاثة عوامل روتينية منخفضة التكلفة - وجود الأعراض العامة، وجود كتلة ورمية عرطلة، وانخفاض تعداد اللمفاويات المطلق قبل العلاج - ترتبط بشكل مستقل بعدم تحقيق الهدأة التامة لدى مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية المعالجين بـ "ABVD". والأكثر لفتاً للانتباه هو وجود تأثير تآزري بين الأعراض العامة والكتلة العرطلة، حيث يزيد وجودهما معاً خطر عدم الاستجابة بنحو 6.6 أضعاف مقارنة بمن لا يملك أيّاً منهما، مما يحدد فئة عالية الخطورة جداً. يستحسن من الممارس السريري ريثماً يتم التحقق الخارجي من هذه النتائج، أن يعد المريض الذي يعاني من أعراض عامة وكتلة عرطلة معاً كحالة محتملة الخطورة العالية لعدم الاستجابة لـ ABVD، وبالتالي يجب تكثيف المراقبة (PET-2) لها.

بناءً على النتائج السابقة، نقدم التوصيات التالية التي تستهدف البحث السريري والممارسة المستقبلية:

1. تأكيد النتائج في دراسات أكبر متعددة المراكز: نظراً لتسارع فترات الثقة وقلة عدد المرضى في مجموعة عدم حدوث الهدأة (31 مريضاً)، نوصي بتكرار هذه النتائج في عينات مستقلة أكبر لتحديد القيم الحدية المثلى لتعداد اللمفاويات وتأكيد حجم التأثير التآزري.

2. اقتراح تصنيف خطر قائم على ثلاث فئات بدلاً من نظام النقاط البسيط:

- فئة منخفضة الخطورة: لا أعراض عامة ولا كتلة عرطلة (بغض النظر عن اللمفاويات).
- فئة متوسطة الخطورة: وجود عرض عام واحد أو كتلة عرطلة واحدة (مع تعداد لمفاويات طبيعي).
- فئة عالية الخطورة جداً: وجود كل من الأعراض العامة والكتلة العرطلة معاً، خاصة إذا صاحبها انخفاض في اللمفاويات.

3. توجيه البحث المستقبلي نحو تقييم المراقبة المبكرة: نقترح تصميم دراسات مستقبلية (تجارب سريرية من المرحلة الثانية) لتقييم جدوى وفائدة إجراء التصوير المقطعي المحوسب المدمج بالإصدار البوزيتروني Positron emission tomography (PET/CT) بعد دورتين من ABVD (PET-2) لدى مرضى الفئة عالية الخطورة جداً،

ومقارنة استراتيجية "التصعيد المبكر للعلاج" مثل التحول إلى BrECADD أو escalated BEACOPP عند وجود PET-2 إيجابي مقابل استكمال ABVD في حال سلبيته.

القيود: قلة عدد الأحداث يحد من استقرار النموذج. كما أن الطبيعة أحادية المركز وغياب التحقق الخارجي يقللان من قابلية تعميم النتائج.

References:

- [1] T. Eyre, K. Cwynarski *et al.*, "Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 36, no. 11, pp. 1263-1284, 2025.
- [2] H. Yu, J. Ren *et al.*, "Hydration of drug– DNA complexes: Greater water uptake for adriamycin compared to daunomycin," *Journal of medicinal chemistry*, vol. 51, no. 19, pp. 5909-5911, 2008.
- [3] G. L. Beretta and F. Zunino, "Molecular mechanisms of anthracycline activity," *Anthracycline Chemistry and Biology II: Mode of action, clinical aspects and new drugs*, pp. 1-19, 2007.
- [4] R. Danesi, S. Fogli *et al.*, "Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs," *Clinical pharmacokinetics*, vol. 41, no. 6, pp. 431-444, 2002.
- [5] V. Murray, J. K. Chen *et al.*, "The interaction of the metallo-glycopeptide anti-tumour drug bleomycin with DNA," *International journal of molecular sciences*, vol. 19, no. 5, p. 1372, 2018.
- [6] S. M. Mohammed, H. F. S. Al-Saedi *et al.*, "Mechanisms of bleomycin-induced lung fibrosis: a review of therapeutic targets and approaches," *Cell Biochemistry and Biophysics*, vol. 82, no. 3, pp. 1845-1870, 2024.
- [7] B. Gigant, A. Cormier *et al.*, "Microtubule-destabilizing agents: structural and mechanistic insights from the interaction of colchicine and vinblastine with tubulin," *Tubulin-Binding Agents: Synthetic, Structural and Mechanistic Insights*, pp. 259-278, 2008.
- [8] S. Witta, K. P. Collins *et al.*, "Vinblastine pharmacokinetics in mouse, dog, and human in the context of a physiologically based model incorporating tissue-specific drug binding, transport, and metabolism," *Pharmacology Research & Perspectives*, vol. 11, no. 1, p. e01052, 2023.
- [9] F. Marchesi, M. Turriziani *et al.*, "Triazene compounds: mechanism of action and related DNA repair systems," *Pharmacological research*, vol. 56, no. 4, pp. 275-287, 2007.
- [10] N. Patel, R. Neupane *et al.*, "Dacarbazine," in *Encyclopedia of Toxicology, Fourth Edition: Volume 1-9*: Elsevier, 2023, pp. V3-457-V3-463.
- [11] H. Knecht, N. Johnson *et al.*, "Analysis by TeloView® Technology Predicts the Response of Hodgkin's Lymphoma to First-Line ABVD Therapy," *Cancers*, vol. 16, no. 16, p. 2816, 2024.
- [12] D. Hasenclever, V. Diehl *et al.*, "A prognostic score for advanced Hodgkin's disease," *New England Journal of Medicine*, vol. 339, no. 21, pp. 1506-1514, 1998.
- [13] D. A. Eichenauer, B. M. Aleman *et al.*, "Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up," *Annals of Oncology*, vol. 29, pp. iv19-iv29, 2018.

- [14] B. D. Cheson, R. I. Fisher *et al.*, "Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification," *Journal of clinical oncology*, vol. 32, no. 27, pp. 3059-3067, 2014.
- [15] A. M. Evens, J. M. Connors *et al.*, "Older patients (aged ≥ 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study," *Haematologica*, vol. 107, no. 5, p. 1086, 2021.
- [16] A. Cortellini, R. Giusti *et al.*, "High familial burden of cancer correlates with improved outcome from immunotherapy in patients with NSCLC independent of somatic DNA damage response gene status," *Journal of Hematology & Oncology*, vol. 15, no. 1, p. 9, 2022.
- [17] Y. Xu, Y. Lin *et al.*, "Association of Neo-Family History Score with pathological complete response, safety, and survival outcomes in patients with breast cancer receiving neoadjuvant platinum-based chemotherapy: An exploratory analysis of two prospective trials," *EclinicalMedicine*, vol. 38, 2021.
- [18] E. Frait, X. Guo *et al.*, "Isolated B-cell lymphopenia and autoimmune hemolytic anemia as a curious combination of findings at the time of advanced Hodgkin lymphoma diagnosis: a pediatric case report," *AME Case Reports*, vol. 5, p. 26, 2021.
- [19] G. F. Tan, S. Goh *et al.*, "Post-treatment neutrophil and lymphocyte counts predict progression-free survival following first-line chemotherapy in Hodgkin's lymphoma," *Hematology Reports*, vol. 15, no. 1, pp. 108-118, 2023.
- [20] L. Yuan, L. Zhong *et al.*, "Epstein-Barr virus-mediated immune evasion in tumor promotion," *Trends in Immunology*, 2025.