

The prognostic value of pre-treatment serum ferritin, pre-treatment serum LDH and IPI in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL).

Dr. Firas Hussein*

(Received 28 / 2 / 2022. Accepted 18 / 4 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background The International Prognostic Index (IPI) is a the better predictor of outcome in diffuse large B cell lymphoma patients and remains widely used today, many studies have shown a correlation between high baseline serum ferritin concentrations ,high pre-treatment serum LDH and poor prognosis in many malignancies, which prompted us to study the prognostic value of pre-treatment serum ferritin, pre-treatment serum LDH and IPI in patients with DLBCL.

Aim of study Studying the effect of pre-treatment serum ferritin, pre-treatment serum LDH and IPI on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for 24 months in patients with DLBCL.

Patients and methods:A prospective study on 25 patients aged over 18 years with (DLBCL) newly diagnosed in the chemotherapy department at Tishreen University Hospital in Lattakia-Syria during 2015-2016. Patients were subjected to routine hematological and biochemical examinations and undergoing chemotherapy according to R-CHOP protocol. Baseline ferritin concentrations, LDH and IPI were assayed. We assessed the prognostic value of pre-treatment serum ferritin, pre-treatment serum LDH and IPI in patients with DLBCL through a study of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and mortality rate for 24 months. patients were divided into three groups according to baseline ferritin (ferritin less than 100 ng / ml – ferritin 100-200 ng/ml-ferritin greater than 200 ng/ml). Patients were divided into three groups according to baseline serum LDH (LDH less than 480 IU– LDH 480-860 IU-LDH greater than 860 IU). Patients were divided into two groups according to baseline IPI (low/low-moderate risk cases (IPI 0-1) and high-moderate / high risk cases (IPI 2-4).

ResultsThe sample included 25 patients (17 males, 8 females), average age of 55 years. The mean serum ferritin was (366.2 ± 573.6) ng / ml. The average, overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were respectively (18.5 ± 8.4) and (14.6 ± 8.4) months. The OS, PFS rate for 24 months were respectively 68%, and 36 %. An elevation of pre-treatment serum ferritin was accompanied by a bad prognosis at a severity rate of three times. The mean, OS and PFS were respectively (12.7 ± 9.4) months and (9.3 ± 7.9) months in patients with serum ferritin greater than 200 ng / ml compared to (24 ± 0) months and (22.2 ± 3.7) months respectively in patients with serum ferritin less than 100 ng/ ml, (p-value = 0.01). The mean, OS and PFS were respectively (16 ± 10.9) months and (6.9 ± 5.1) months in patients with serum LDH greater than 860 IU compared to (20.7 ± 6.9) months and (19.3 ± 7.1) months respectively in patients with serum LDH less than 480 IU, (p-value = 0.01). The mean, OS and PFS were respectively (14.2 ± 9.2) months and (9.5 ± 6.7) months in patients with IPI high - moderate / high (IPI 2-4) compared to (24 ± 0) months and (21.07 ± 5.3) months respectively in patients with IPI (low/low-moderate risk (IPI 0-1) (p-value = 0.002). The prognostic value of serum ferritin is the same as the prognostic value of LDH for each OS and PFS in patients with DLBCL. While IPI was the most pronostic factor correlated with OS, PFS patients with DLBCL, where high - moderate / high-risk cases (IPI 2-4) were associated with a very poor prognosis disease. Death occurred in 32% of total study sample, the relationship between the pretreatment values of serum ferritin , serum LDH and IPI and the incidence of death was studied, it was found that there were statistically significant differences, noting that Both the basal ferritin concentration and the basal serum LDH are associated with the incidence of mortality, as ferritin is more closely related to the serum LDH (p-value, 0.01 vs 0.02), whereas IPI is most closely related to the occurrence of mortality (p-value = 0.001).

Conclusions High pre-treatment serum ferritin concentrations more than 200 ng / ml, high pre-treatment serum LDH and IPI (2-4) can be an important independent indicator for poor prognosis in patients with DLBCL. While IPI was the most correlated with staging disease and occurrence of mortality in in patients with DLBCL.

Key words Diffuse large B cell lymphoma, serum ferritin, serum LDH, IPI and prognostic value.

* Associate Professor in clinical Hematology, Head of Internal Medicine Department, Head of Clinical Hematology Department, Tishreen University Hospital, Lattakia, Syria. drfirashussein@yahoo.com

القيمة الانذارية لكل من فيرتين المصل وLDH المصل والمشعر العالمي للإنذار IPI قبل العلاج عند مرضى اللفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة

د. فراس حسين*

(تاريخ الإيداع 28 / 2 / 2022. قُبِلَ للنشر في 18 / 4 / 2022)

□ ملخص □

المقدمة: يعتبر المشعر الانذاري العالمي (IPI) المشعر الانذاري الأفضل في التنبؤ بمعدل البقاء عند مرضى اللفوما كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL) وما زال يستخدم على نطاق واسع حتى هذا اليوم. أظهرت دراسات عديدة وجود علاقة بين ارتفاع تركيز فيرتين المصل قبل العلاج، ارتفاع LDH المصل قبل العلاج وسوء الإنذار في العديد من الحالات. الامر الذي دفعنا لدراسة القيمة الانذارية لكل من فيرتين المصل القاعدي قبل العلاج، قيمة LDH المصل قبل العلاج ومشعر الإنذار العالمي (IPI) عند مرضى اللفوما كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL).

هدف البحث: دراسة تأثير كل من فيرتين المصل قبل العلاج وLDH المصل والمشعر العالمي للإنذار (IPI) على معدل بقاء المرضى الاجمالية (OS) والبقاء الخالية من تطور المرض (PFS) ومعدل الوفيات لمدة 24 شهر من المتابعة عند مرضى اللفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL).

عينة المرضى وطرق الدراسة: دراسة مستقبلية شملت مريض 25 لافوما بائية كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL) تزيد اعمارهم عن 18 عام ومشخصين حديثاً في شعبة المعالجة الكيميائية في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية في الفترة الزمنية بين 2015-2016. اجري للمرضى دراسة دموية وكيميائية حيوية روتينية وخضعوا للمعالجة الكيميائية حسب بروتوكول R-CHOP. تم قياس تركيز فيرتين المصل القاعدي قبل العلاج، عيار LDH المصل قبل العلاج وحساب IPI مشعر الإنذار العالمي لكل المرضى. قمنا بتقييم القيمة الانذارية لكل من فيرتين المصل وLDH المصل والمشعر العالمي للإنذار IPI قبل العلاج عند مرضى اللفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة من خلال دراسة البقاء الاجمالية للمرضى Overall survival (OS)، معدل البقاء الخالية من تطور المرض Progression-free survival (PFS) ومعدل الوفيات بعد 24 شهر. تم تقسيم المرضى الى ثلاث مجموعات حسب قياس الفيرتين القاعدي قبل العلاج (فيرتين اقل من 100 نانوغرام /مل-فيرتين من 100 - 200 نانوغرام / مل -فيرتين أكثر من 200 نانوغرام / مل)، كما تم تقسيم المرضى الى ثلاث مجموعات حسب قيمة LDH المصل (LDH اقل من 480 وحدة دولية (الطبيعي)، LDH من 480 - 860 وحدة دولية -LDH أكثر من 860 وحدة دولية). و تم تقسيم المرضى حسب IPI الى مجموعتين (IPI 0-1) اي (منخفض / منخفض-متوسط الخطورة) و (IPI 2-4) اي (عالية - متوسطة الخطورة/عالية الخطورة) و تم دراسة الارتباط بين كل مجموعة مع كل من المتغيرات المدروسة و PFS, OS ومعدل الوفيات .

النتائج: شملت عينة الدراسة 25 مريض (17 ذكر، 8 اناث)، متوسط عمر المرضى 55 سنة. كان متوسط فيرتين المصل لدى عينة الدراسة (573.6±366.2) نانوغرام /مل. كان متوسط البقاء الاجمالية (OS) ومتوسط البقاء الخالية من تطور المرض (PFS) لدى عينة الدراسة هي (8.4±18.5) شهرا و (8.4±14.6) شهرا على التوالي. كان معدل البقاء الاجمالية (OS) ومعدل البقاء الخالية من تطور المرض (PFS) لمدة 24 شهرا لدى عينة الدراسة هي 68% و 36% على التوالي. توافق ارتفاع فيرتين المصل قبل العلاج بإنذار سيئ مع معدل خطورة يصل لثلاثة اضعاف، حيث كان متوسط البقاء الاجمالية (OS) ومتوسط البقاء الخالية من تطور المرض (PFS) (9.4± 12.7) شهرا و (7.9± 9.3) شهرا على التوالي عند مجموعة المرضى الذين لديهم فيرتين المصل قبل العلاج اعلى من 200 نانوغرام /مل مقارنة مع (0± 24) شهرا و (3.7± 22.2) شهرا عند مجموعة المرضى الذين لديهم فيرتين المصل قبل العلاج اقل من 100 نانوغرام /مل. (P-value = 0.01). كان متوسط البقاء الاجمالية (OS) ومتوسط البقاء الخالية من تطور المرض (PFS) (16.9± 10.9) شهرا و (5.1± 6.9) شهرا على التوالي عند مجموعة المرضى الذين لديهم LDH المصل قبل العلاج اعلى من 860 وحدة دولية مقارنة مع (6.9± 20.7) شهرا و (7.1±19.3) شهرا على التوالي عند مجموعة المرضى الذين لديهم LDH المصل قبل العلاج اقل من 480 وحدة دولية، (p-value = 0.01). كان متوسط البقاء الاجمالية (OS) ومتوسط البقاء الخالية من تطور المرض (PFS) (9.2± 14.2) شهرا و (6.7± 9.5) شهرا على التوالي عند مجموعة المرضى الذين لديهم IPI (4-2) مقارنة مع (0± 24) شهرا و (5.3±21.07) شهرا على التوالي عند مجموعة المرضى الذين لديهم IPI (1-0)، (p-value = 0.002). يمتلك فيرتين المصل قبل العلاج نفس القيمة الانذارية ل LDH المصل قبل العلاج فيما يخص البقاء الاجمالية و البقاء الخالية من تطور المرض، حيث كان IPI المشعر الانذاري الأقوى الأكثر ارتباطا مع البقاء الاجمالية و البقاء الخالية من تطور المرض عند مرضى اللفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة ، اذ يعتبر IPI (4-2) مرتبط بإنذار سيء جدا. حدثت الوفاة عند 32% من مجمل عينة الدراسة، تم دراسة العلاقة بين فيرتين المصل قبل العلاج وقيمة LDH المصل قبل العلاج وقيمة IPI ومعدل حدوث الوفيات حيث وجد علاقة ارتباط هامه بين قيمة فيرتين المصل قبل العلاج وقيمة LDH المصل قبل العلاج وحدثت الوفيات وكان IPI الأكثر ارتباطا بحدوث الوفيات، (p-value = 0.001).

الخلاصة: يعتبر ارتفاع تركيز فيرتين المصل القاعدي قبل العلاج أكثر من 200 نانوغرام /مل وارتفاع LDH المصل قبل العلاج و IPI (4-2) عوامل انذارية مستقلة تنبويه بإنذار سيء عند مرضى اللفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة بينما يبقى IPI الأكثر ارتباطا بالدور السريري للمرض ومعدل حدوث الوفيات.

الكلمات المفتاحية: لافوما كبيرة الخلايا المنتشرة فيرتين المصل، لاكتات ديهيدروجيناز المصل، مشعر الإنذار العالمي و القيمة الانذارية.

* أستاذ مساعد - قسم الامراض الباطنة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية drfirashusein@yahoo.com

مقدمة:

تشكل اللفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة من 30-58 % من اللفومات اللاهدهجينية. نسبة حدوثها في أوروبا تقدر بنسبة 3,8/100000/السنة. يزداد حدوثها مع تقدم العمر ويختلف من منطقة الى أخرى، من عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث اللفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة: القصة العائلية لحدوث اللفوما، امراض المناعة الذاتية، نقص المناعة المكتسب في سياق HIV، إيجابية التهاب الكبد C، كتلة الجسم الكبيرة كالشباب والتعرض المهني للسموم والعوامل المشعة (1-3). هناك فروقات انذارية هامة عند مرضى اللفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة، تم دراسة وتطوير العديد من الأنظمة والمشعرات الانذارية السريرية للوصول الى التصنيف الانذاري الأفضل وبالتالي اختيار الاستراتيجية العلاجية المثلى، يعتبر المشعر العالمي للإنذار من المشعرات الباكورة التي درست خلال 25 سنة الماضية ومازال مستخدماً حتى هذا اليوم (4). اظهرت بعض الدراسات أن مستويات الفيرتين في الدم يرتبط بكتلة الورم ونشاط المرض عند المرضى الذين يعانون من الخباثات الدموية كاللفومات وايضاويات الدم الحادة (5-8). كما أظهرت الدراسات أن ارتفاع مستويات فيرتين المصل لدى مرضى السرطان مرتبط بالإنذار السيء. أشارت إحدى الدراسات إلى ارتفاع مستويات فيرتين المصل عند تشخيص سرطان البنكرياس يسيء الى الإنذار (9). في مرضى سرطان الخلايا الحرشفية في الرأس والرقبة، أظهرت مستويات الفيرتين أيضاً ميلاً إلى الارتفاع والبقاء عند مستويات عالية في المرضى الذين يعانون من سوء الإنذار (10). بالإضافة الى ذلك، تشير الدراسات الحديثة إلى ان ارتفاع معدلات فيرتين المصل قبل اغتراس الخلايا الجذعية الغيري يترافق مع ارتفاع معدل الوفيات وانخفاض معدل البقاء الاجمالي على قيد الحياة (OS)، بالإضافة إلى ذلك، هناك دراسات أخرى أظهرت وجود ارتباط بين المستويات المرتفعة من فيرتين المصل ومعدل البقاء على قيد الحياة بشكل عام (OS) أو معدل البقاء الخالية من تطور المرض (PFS) عند مرضى اغتراس الخلايا الجذعية الذاتي عند مرضى اللفوما (11-14). انزيم اللاكتات ديهيدروجيناز (LDH) هو إنزيم موجود في جميع أنسجة الكائنات الحية، بما في ذلك النباتات والحيوانات. يرتفع انزيم LDH في الاذيات العضلية، فقر الدم الانحلالي، المتلازمة الاكليلية الحادة، الامراض الانتانية، الامراض الالتهابية والخباثات. يعتبر LDH المصل مشعراً ورمياً يعكس النمو الخلوي في العديد من الخباثات العدوانية كأورام الخلايا المنتشة، الساركوما واللفومات اللاهدهجينية. المرضى الذين لديهم ارتفاع مستوى LDH في المصل اثناء التشخيص لديهم معدل بقيا حياة اجمالي أدنى مقارنة بأولئك الذين لديهم مستويات LDH طبيعية، لذلك كان LDH أحد مكونات المشعر العالمي للإنذار (IPI). يعتبر LDH المصل مشعراً هاماً لتحديد الإنذار عند مرضى اللفومات اللاهدهجينية العدوانية (aggressive NHL). مع ذلك فان دور LDH المصل اثناء التشخيص، اثناء العلاج الكيماوي وبعد العلاج ليس محددًا بشكل واضح. بالنسبة للأطباء السريريين، الزيادة في LDH المصل أو بقاءه مرتفعاً أثناء أو بعد العلاج الفعال قد يشير إلى سوء الاستجابة العلاجية أو نكس باكر للمرض وتطوره (15-16).

أهمية البحث وأهدافه

تعتبر اللفوما البائية الكبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL) ذات مشاهدة عالية نسبياً في الممارسة السريرية، وتشكل نسبة هامة من اللفومات اللاهدهجينية وتسبب الكثير من حالات الوفاة حول العالم ، هناك تطور هام عالمياً في فهم بيولوجيا الخلايا اللفاوية والالية الإمراضية لللفومات اللاهدهجينية الأمر الذي دفع الباحثين للبحث عن مشعرات انذارية سريرية تلعب دوراً في رسم الاستراتيجية العلاجية. يعتبر المشعر العالمي للإنذار IPI هو المشعر الانذاري الأكثر استعمالاً منذ عدة عقود حتى تاريخ اليوم ، كما أظهرت دراسات عديدة الارتباط بين ارتفاع تراكيز فيرتين المصل قبل العلاج وسوء الإنذار في العديد من الخباثات ، كما أظهرت الدراسات ان انزيم LDH يعكس درجة النمو الخلوي ويرتبط ارتفاعه قبل العلاج بانخفاض البقاء الاجمالية عند مرضى اللفومات وخاصة العدوانية منها ، الأمر الذي دفعنا لدراسة القيمة الانذارية لهذه المشعرات عند مرضى اللفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة وخاصة كونها متوفرة و بسيطة الاجراء نسبياً .

اهداف البحث:

الهدف الرئيسي:

دراسة تأثير كل من فيرتين المصل قبل العلاج وLDH المصل والمشعر العالمي للإنذار (IPI) على معدل بقيا المرضى الاجمالية(OS) والبقيا الخالية من تطور المرض (PFS) لمدة 24 شهر من المتابعة عند مرضى اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL).

الأهداف الثانوية:

- مقارنة القيمة الانذارية لفيرتين المصل قبل العلاج مع LDH المصل فيما يخص PFS , OS و هل يمكن لفيرتين المصل ان يضاهي LDH المصل في القيمة الانذارية
- دراسة تأثير هذه العوامل الانذارية على معدل الوفيات

عينة البحث:

شمل هذا البحث مرضى اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL) المشخصين حديثا وفقا للدراسة الخلوية النسيجية (Histopathology) والدراسة المناعية النسيجية (Immunohistochemistry) قبل البدء بالمعالجة الكيماوية في شعبة المعالجة الكيماوية في مشفى تشرين الجامعي باللاذقية في اللاذقية في الفترة الزمنية أيار 2015-أيار 2016 ويحققون معايير الدخول بالدراسة.

معايير الادخال بالدراسة:

- المرضى بعمر 18 سنة وما فوق
- المرضى غير المعالجين سابقا والذين سيخضعون لعلاج كيميائي حسب بروتوكول موحد نمط R-CHOP

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى بعمر اقل من 18 سنة
 - المرضى الذين تلقوا علاجاً كيميائياً سابقاً
 - المرضى الذين لم تتوفر لديهم كامل المعلومات والبيانات المطلوبة للبحث
 - المرضى الذين لديهم ترفع حروري من مصدر انتاني مثبت اثناء التشخيص
 - المرضى الذين لديهم فقر دم بعوز حديد مشخص خلال الستة الأشهر السابقة للتشخيص
 - المرضى الذين لديهم انحلال دموي حاد او مزمن اثناء التشخيص
 - المرضى الذين لديهم اعتلالات عضلية او امراض مناعية ذاتية مشخصة سابقا
 - المرضى المعروفين بتناذر اكليلي حاد خلال الشهر السابق للتشخيص
- فكانت عينة البحث النهائية 25 مريض بتشخيص لمفوما بائية كبيرة الخلايا منتشرة (DLBCL) .

طرائق البحث ومواده

- تصميم البحث: دراسة مستقبلية -مقطعية -عرضية -تحليلية
- مكان البحث: مشفى تشرين الجامعي باللاذقية - المراجعين لشعبة امراض الدم وشعبة المعالجة الكيماوية.
- مدة البحث سنة كاملة: من ايار 2015 - أيار 2016.
- تم متابعة المرضى لمدة 24 شهر من تاريخ انتهاء جمع العينات وذلك بعد اخذ الموافقة المستنيرة منهم.
- اجري للمرضى تعداد دم كامل (CBC) قبل العلاج الكيماوي للحصول على قيم الخضاب والصفائح وتعداد الكريات البيض بالإضافة الى الفحوص الكيماوية الروتينية من وظائف الكلية والكبد والواسمات الالتهابية و CRP المصل كما تم معايرة LDH المصل قبل العلاج بطريقة المقايسة الانزيمية الحركية بالإضافة مقايسة تراكيز الفيرتين القاعدية Baseline قبل العلاج باستخدام المقايسة المناعية (الايزا).

- كما أجريت للمرضى الفحوص الشعاعية الكاملة مع خزعة نقي العظم لتحديد الدور السريري (Staging) وتحديد وجود كتلة ورمية كبيرة (Bulky Disease).
- تم حساب المشعر الانذاري العالمي (IPI) لكل مريض اعتمادا على عمر المريض، الحالة العامة للمريض PS، قيمة LDH المصل، الدور السريري للمرض حيث اعطي نقطة واحدة لكل من: العمر أكبر من 60 سنة، PS أكبر من 1، LDH اعلى من الحد الأعلى للطبيعي والدور السريري 3 و4 وتم تدوينها في ملفات المرضى.
- تم جمع البيانات والتحليل من ملفات المرضى بعد استكمالها وتم تنظيمها في جداول.
- **تحليل البيانات والتحليل الاحصائي:**

في هذه الدراسة قمنا بتقييم القيمة الانذارية لكل من فيرتين المصل وLDH المصل والمشعر العالمي للإنذار IPI قبل العلاج عند مرضى المفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة من خلال دراسة البقيا الاجمالية للمرضى Overall survival (OS)، معدل البقيا الخالية من تطور المرض Progression-free survival (PFS) ومعدل الوفيات.

1- تم حساب البقيا الاجمالية للمرضى Overall survival (OS) من تاريخ التشخيص الى تاريخ الموت مهما كان السبب او الى تاريخ التتبع النهائي 24 شهرا، كما تم حساب معدل البقيا الخالية من تطور المرض Progression-free survival (PFS) من تاريخ البدء بالمعالجة الكيميائية الى تاريخ ترقى المرض او النكس بعد الاستجابة العلاجية خلال مدة التتبع 24 شهرا.

2- المتغيرات المدروسة: التي تم تحليلها في هذه الدراسة شملت: العمر (أصغر او يساوي 60 سنة، أكبر من 60 سنة)، الجنس (ذكر، انثى) 'الدور السريري للمرض حسب تصنيف Ann Arbor (I-IV)، وجود كتلة ورمية ضخمة Bulky >10 سم، الحالة العامة للمريض حسب ECOG، تعداد الدم الكامل (CBC). وتم دراسة الارتباط بين هذه المتغيرات وكل من فيرتين المصل وLDH المصل والمشعر العالمي للإنذار IPI قبل العلاج

3- تم تقسيم المرضى الى ثلاث مجموعات حسب قياس الفيرتين القاعدي قبل العلاج (فيرتين اقل من 100 نانوغرام /مل - فيرتين من 100 - 200 نانوغرام / مل -فيرتين أكثر من 200 نانوغرام / مل) علما ان القيم الطبيعية للفيرتين هي (30-400) نانوغرام / مل عند الرجال و (13-150) نانوغرام / مل عند النساء وتم دراسة الارتباط بين كل مجموعة مع كل من المتغيرات المدروسة وOS، PFS، ومعدل الوفيات. كما تم تقسيم المرضى الى ثلاث مجموعات حسب قيمة LDH المصل (LDH اقل من 480 وحدة دولية (الطبيعي)، LDH من 480 - 860 وحدة دولية -LDH أكثر من 860 وحدة دولية) وتم دراسة الارتباط بين كل مجموعة مع كل من المتغيرات المدروسة وOS، PFS، ومعدل الوفيات. وتم تقسيم المرضى حسب IPI الى مجموعتين (IPI 0-1) اي (منخفض / منخفض-متوسط الخطورة) و(IPI 2-4) اي (عالية -متوسطة الخطورة /عالية الخطورة) وتم دراسة الارتباط بين كل مجموعة مع كل من المتغيرات المدروسة وOS، PFS، ومعدل الوفيات.

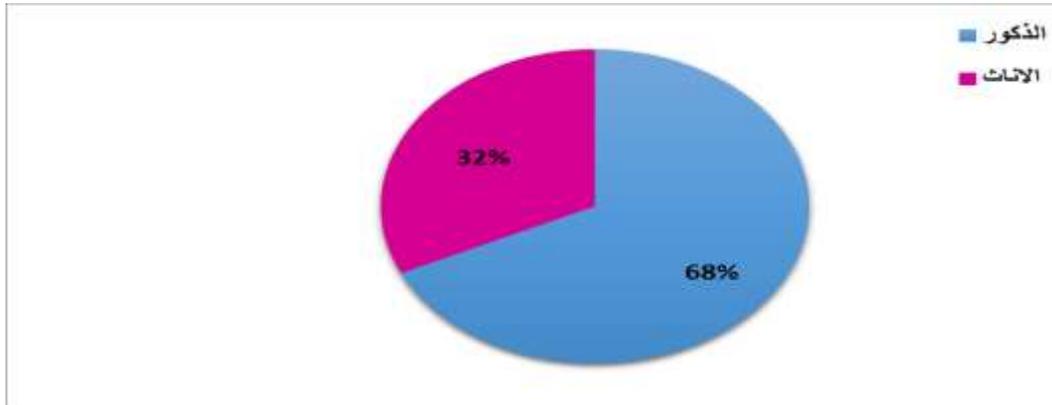
4- تم استخدام البرامج الإحصائية التالية: إحصاء وصفي (مقياس النزعة المركزية-مقياس التشتت-التكرارات-النسب المئوية) وإحصاء استدلالى مؤلف من Independent t student test المقارنة متوسطين حسابيين ، اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية ، تم دراسة البقيا باستخدام منحنيات البقيا لكابلان ماير ، تم استخدام نموذج خطر نسبي Multivariate Cox Hazard analysis للتعرف على العوامل الانذارية المستقلة المتعلقة ب OS و PFS و الإنذار السيئ و كانت الفروقات عند عتبة الدلالة P-value اقل من 0.05 هامة إحصائيا . اعتمد البرنامج (IBM SPSS Statistics (version 20).

النتائج والمناقشة:

1- خصائص عينة الدراسة:

شملت عينة البحث 25 مريضا (17 ذكر ، 8 أنثى) من مرضى مفوما كبيرة الخلايا المنتشرة ذات النمط النسيجي DLBCL مرجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام التابع لها في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2015-2016. تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 24الى79 سنة وبلغ وسطي أعمارهم 55 سنة.

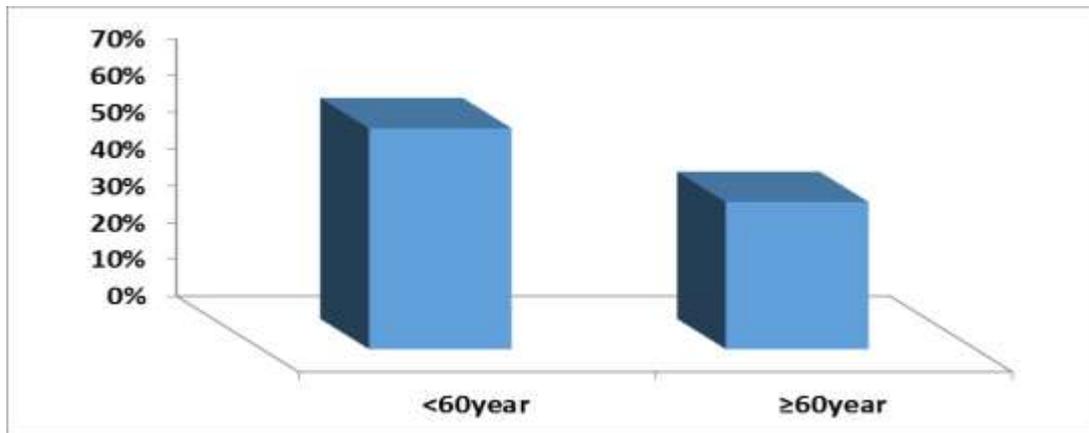
بلغ متوسط فترة البقيا OS لعينة الدراسة (18.5 ± 8.4) شهرا ومتوسط فترة البقيا دون تقدم سير المرض PFS (14.6 ± 8.4) شهرا.



الشكل (1) توزع عينة 25 مريضاً من مرضى اللقوما حسب الجنس مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016. جدول (1) توزع عينة 25 مريضاً من مرضى اللقوما حسب الفئات العمرية مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

الفئات العمرية (سنة)	العدد	النسبة
<60	15	60%
≥60	10	40%
المجموع	25	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن 60% من عينة البحث المدروسة كانت ضمن الفئة العمرية الأقل من 60 سنة.

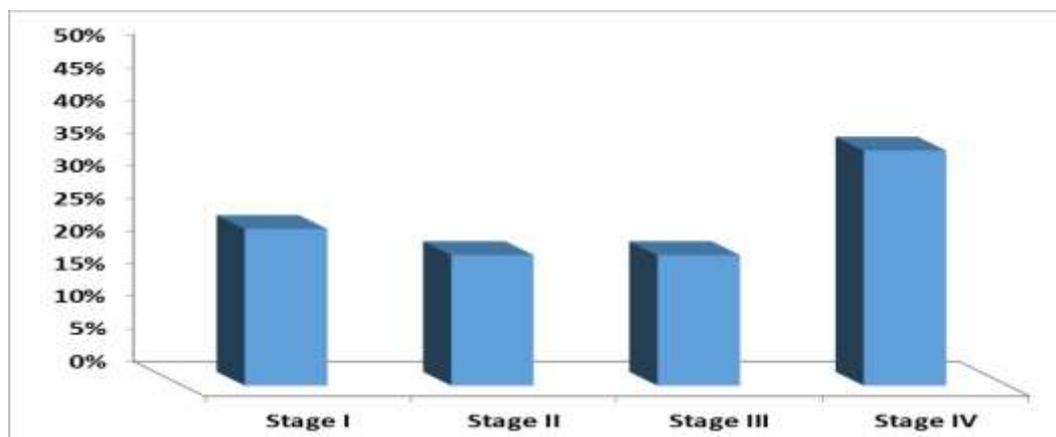


الشكل (2) توزع عينة 25 مريضاً من مرضى اللقوما حسب الفئات العمرية مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

جدول (2) توزع عينة 25 مريضاً من مرضى اللقوما حسب مرحلة المرض مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

مرحلة المرض	العدد	النسبة
Stage I	6	24%
Stage II	5	20%
Stage III	5	20%
Stage IV	9	36%
المجموع	25	100%

نلاحظ من الجدول السابق أن عينة البحث تبعاً لمرحلة المرض توزعت بشكل متقارب بين المراحل كافة وأعلىها كانت عند Stage IV بنسبة 36%.



الشكل (3) توزع عينة 25 مريضاً من مرضى المفوما حسب مرحلة المرض
مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

جدول (3) القيم المتوسطة للمشعرات المخبرية لدى مرضى المفوما
مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

المشعرات المخبرية	Min - Max	Mean ± SD
Ferritin	28.52 - 2802.5	366.2±573.6
HGB	6 - 14.5	10.26±2.3
WBC	600 - 15400	7230.9±4035.4
PLT	40 - 592	289±157.6
LDH	156 - 2300	783±653.7

2- العلاقة بين فيريتين المصل والمشعرات المخبرية:

جدول (4) القيم المتوسطة للمشعرات المخبرية لدى مرضى المفوما وتبعاً للمجموعات المختلفة لفيريتين المصل
مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

Ferritin	المشعرات المخبرية			
	HGB	WBC	PLT	LDH
<100	11.8±0.9	7446.6±2749.3	334.8±133.6	305.8±90.4
100 - 200	9.7±1.9	7000±3229.5	327.2±157.4	695.5±276.8
>200	9.6±2.8	7218.2±5117.7	246.6±171.3	1106.5±835.1
p-value	0.1	0.9	0.4	0.04

تمت دراسة العلاقة ما بين كل مشعر من المشعرات المخبرية المدروسة وقيم فيريتين المصل من خلال اختبار One Way Anova تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لكافة المشعرات المخبرية لدى المجموعات المختلفة لفيريتين المصل ماعدا قيم LDH والتي كانت بارتفاع مع تزايد قيمة فيريتين المصل.

3 - العلاقة بين فيريتين المصل والدور السريري للمرض (Staging) :

جدول (5) العلاقة ما بين مرحلة المرض وقيم فيريتين المصل لدى مرضى المفلوما مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

Ferritin	مرحلة المرض			
	I	II	III	IV
<100	4(66.7%)	1(20%)	1(20%)	1(11.1%)
100 – 200	1(16.7%)	3(60%)	2(40%)	1(11.1%)
>200	1(16.7%)	1(20%)	2(40%)	7(77.8%)

تمت دراسة العلاقة ما بين مرحلة المرض وقيم فيريتين المصل من خلال اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع (p-value=0.03) ومن الملاحظ أنه مع مرحلة المرض الأولى كانت النسبة مرتفعة مع قيم لفيريتين المصل أقل من 100 وعلى العكس من ذلك مع مرحلة المرض IV كانت النسب أعلى مع قيم لفيريتين المصل أكثر من 200.

4 - العلاقة بين فيريتين المصل ووجود كتلة ورمية كبيرة:

جدول (6) العلاقة ما بين وجود Bulky Disease وقيم فيريتين المصل لدى مرضى المفلوما مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

Ferritin	Bulky	
	Yes	No
<100	2(22.2%)	2(33.3%)
100 – 200	2(22.2%)	2(33.3%)
>200	5(55.6%)	2(33.3%)

تمت دراسة العلاقة ما بين وجود Bulky disease وقيم فيريتين المصل من خلال اختبار Fisher exact تبين عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع p-value=0.7 إلا أنه مع وجودها نلاحظ أن النسبة كانت أعلى مع قيم لفيريتين المصل أكثر من 200 ومثلت 55.6% من الحالات التي وجد لديها Bulky.

5- العلاقة بين المشعر الانذاري IPI والمشعرات المخبرية:

جدول (7) القيم المتوسطة للمشعرات المخبرية لدى مرضى المفلوما وتبعاً للمشعر العالمي للإنذار IPI

IPI	المشعرات المخبرية				
	Ferritin	HGB	WBC	PLT	LDH
0 – 1	112.8±74.4	10.9±2.1	9125±2883.3	350.1±151.1	404.2±245.1
2 – 4	565.2±711.4	9.7±2.4	6148.5±4284.8	254.1±155.6	1093±727.4
p-value	0.04	0.2	0.09	0.1	0.01

تمت دراسة العلاقة ما بين كل مشعر من المشعرات المخبرية المدروسة مع مشعر الإنذار بالمفلوما IPI من خلال اختبار Independent T Student تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لكافة المشعرات المخبرية مع مشعر الإنذار بالمفلوما ما عدا قيم Ferritin و LDH والتي كانت بارتفاع مع مجموعة لمفلوما عالية الخطورة.

6- العلاقة بين المشعر الانذاري IPI والدور السريري للمرض (staging):

جدول (8) العلاقة ما بين مرحلة المرض ومشعر الإنذار بالمفلوما IPI لدى مرضى المفلوما مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

IPI	مرحلة المرض			
	I	II	III	IV
0 – 1	4(66.7%)	5(100%)	1(20%)	1(11.1%)
2 – 4	2(33.3%)	0(0%)	4(80%)	8(88.9%)

تمت دراسة العلاقة ما بين مرحلة المرض ومشعر الإنذار بالمفوما IPI من خلال اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.005$ ومن الملاحظ بأنه مع مرحلة المرض (I,II) كانت النسب مرتفعة مع إنذار منخفض الخطورة على العكس من ذلك مع مرحلة المرض (III,IV) كانت النسب مرتفعة مع إنذار عالي الخطورة.

7- العلاقة بين المشعر العالمي للإنذار IPI ووجود كتلة ورمية كبيرة (Bulky disease) :

جدول (9) العلاقة ما بين وجود Bulky disease ومشعر الإنذار بالمفوما IPI لدى مرضى المفوما مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

IPI	Bulky	
	Yes	No
0 - 1	4(44.4%)	3(50%)
2 - 4	5(55.6%)	3(50%)

تمت دراسة العلاقة ما بين وجود Bulky disease ومشعر الإنذار بالمفوما IPI من خلال اختبار Fisher exact تبين عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.8$ إلا أنه مع وجودها نلاحظ أن النسبة كانت أعلى مع إنذار عالي الخطورة ومثلت %55.6 من الحالات التي وجد لديها Bulky.

8- العلاقة بين LDH المصل والمشعرات المخبرية :

جدول (10) القيم المتوسطة للمشعرات المخبرية لدى مرضى المفوما وتبعاً للمجموعات المختلفة لLDH

المصل مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

LDH	المشعرات المخبرية			
	Ferritin	HGB	WBC	PLT
<480	456.1±869.1	10.8±2.4	7977.7±3882.5	306.5±157.8
480 - 860	197.7±93.5	11.2±2.09	8700±5037.8	304±105.01
>860	513.2±354.1	8.4±2.07	3520±1592.7	184.4±145.6
p-value	0.7	0.1	0.08	0.3

تمت دراسة العلاقة ما بين كل مشعر من المشعرات المخبرية المدروسة وقيم الـ LDH المصل من خلال اختبار One Way Anova تبين عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية لكافة المشعرات المخبرية مع ملاحظة أنه مع قيم LDH المصل أكثر من 860 وجود ارتفاع لقيم فيرتين المصل مقارنة مع القيمة في المجموعة الأولى وعلى العكس من ذلك حدوث انخفاض لكل من الخضاب والكريات البيض والصفائح.

9- العلاقة بين LDH المصل والدور السريري للمرض (Staging):

جدول (11) العلاقة ما بين مرحلة المرض وقيم LDH المصل لدى مرضى المفوما مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

LDH	مرحلة المرض			
	I	II	III	IV
<480	3(75%)	3(75%)	2(40%)	2(28.6%)
480 - 860	1(25%)	1(25%)	0(0%)	3(42.9%)
>860	0(0%)	0(0%)	3(60%)	2(28.6%)

تمت دراسة ما بين مرحلة المرض وقيم LDH المصل من خلال اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.04$ ومن الملاحظ أنه مع مرحلة المرض (I,II) كانت النسبة مرتفعة مع قيم LDH المصل أقل من 480 وعلى العكس من ذلك مع مرحلة المرض (III,IV) كانت النسب أعلى في مجموعتي LDH الباقيتين.

10- العلاقة بين LDH المصل ووجود كتلة ورمية كبيرة (Bulky disease):

جدول (12) العلاقة ما بين وجود Bulky disease وقيم LDH المصل قبل العلاج

لدى مرضى اللمفوما مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015- 2016.

LDH	Bulky disease	
	Yes	No
<480	2(28.6%)	2(33.3%)
480 – 860	3(42.9%)	1(16.7%)
>860	2(28.6%)	3(50%)

تمت دراسة العلاقة ما بين وجود Bulky disease وقيم LDH المصل من خلال اختبار Fisher exact تبين عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.5$ إلا أنه مع وجودها نلاحظ أن النسبة كانت أعلى مع قيم LDH المصل أكثر من 480 ومثلت 71.5% من الحالات التي وجد لديها Bulky disease.

11- دراسة البقيا الإجمالية لعينة الدراسة (OS) و العلاقة مع العوامل الانذارية:

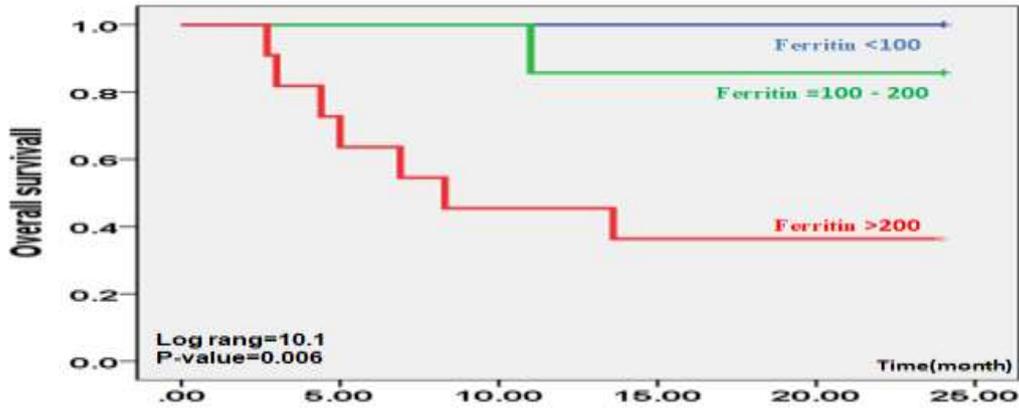
جدول (13) تحليل Univariate cox-regression للمتغيرات المدروسة من أجل OS

لدى مرضى اللمفوما مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015- 2016.

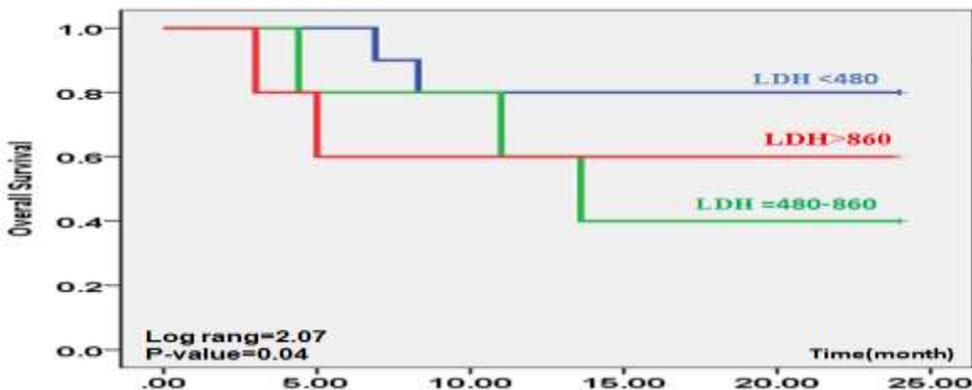
المتغير	n	HR	CI	P-value	Mean OS(months)
الجنس					
الاناث	8	1			21.3±7.4
الذكور	17	1.06	[0.4- 4.3]	0.2	17.2±8.7
الفئات العمرية(سنة)					
<60	15	1			21.2±7.4
≥60	10	5.1	[1.07- 26.6]	0.04	14.5±8.5
الفيرتين					
<100	7	1			24±0
100-200	7	1.6	[1.2 – 5.6]	0.08	22.1±4.9
>200	11	3.3	[0.5-11.3]	0.01	12.7±9.4
LDH					
<480	10	1			20.7±6.9
480-860	5	3.1	[0.5 – 18.8]	0.04	15.5±8.5
>860	5	3.3	[0.3 – 16.7]	0.01	16±10.9
IPI					
0 – 1	11	1			24±0
2 – 4	14	7.2	[0.2- 21.9]	0.0001	14.2±9.2

نلاحظ وجود تأثير لكل من العمر المتقدم وارتفاع قيم فيرتين المصل وارتفاع قيم LDH المصل وكذلك مشعر الإنذار العالمي بخطورة اللمفوما IPI على معدلات البقيا OS بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة حيث ترافق التقدم بالعمر بمعدل خطورة 5 مرات في حين ترافق ارتفاع كلاً من فيرتين المصل وارتفاع قيم LDH بخطورة 3 مرات وكان لارتفاع مشعر الإنذار العالمي بخطر اللمفوما IPI درجة خطر تعادل 7 مرات.

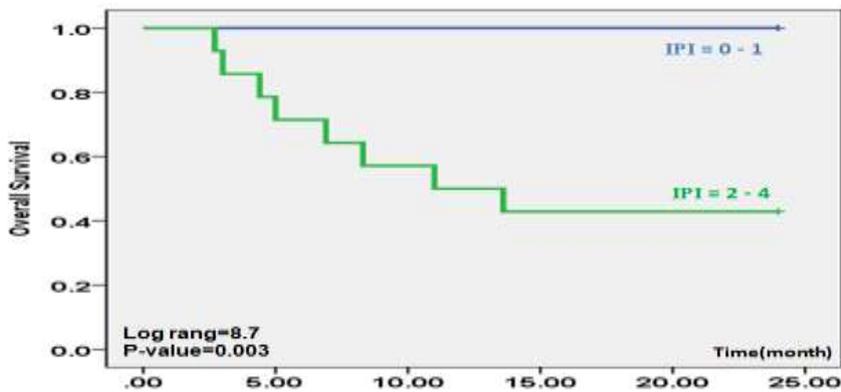
كما وتم استخدام تحليل Multivariate Cox Hazard analysis للتعرف على العوامل الانذارية المستقلة المرتبطة مع الـ OS لدى مرضى المفوما وكان ارتفاع كل من الفيترتين $HR=2.9[0.1-7.8]$ مع $P\text{-value}=0.001$ وكذلك ارتفاع مشعر الإنذار بخطر المفوما IPI $HR=5.6[1.08-11.8]$ مع $P\text{-value}=0.02$ مرتبطة بشكل قوي بإنذار سيء للمرضى.



الشكل (4) مخطط يظهر معدل البقيا OS بين المرضى حسب تعبير Ferritin.



الشكل (5) مخطط يظهر معدل البقيا OS بين المرضى حسب تعبير LDH المصل



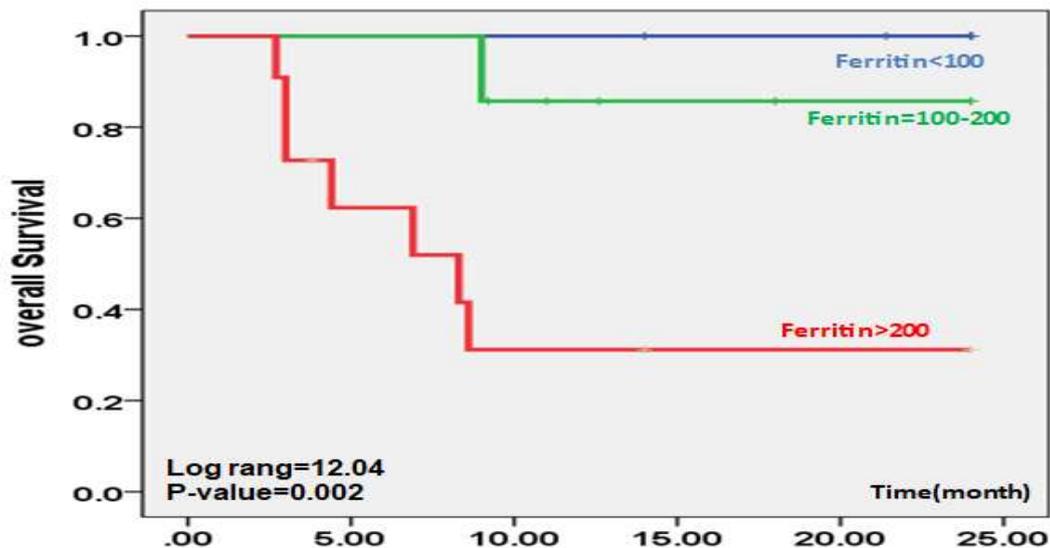
الشكل (6) مخطط يظهر معدل البقيا OS بين المرضى حسب تعبير IPI

12- دراسة البقيا الخالية من تطور المرض لعينة الدراسة (PFS) و العلاقة مع العوامل الانذارية:

جدول (14) تحليل Univariate cox-regression للمتغيرات المدروسة من أجل PFS

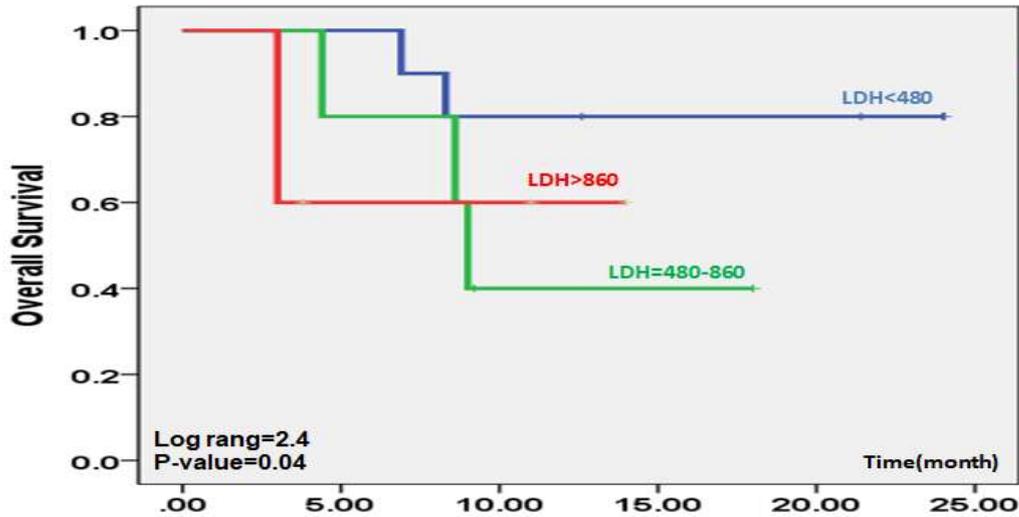
لدى مرضى اللفوما مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2016- 2015.

المتغير	n	HR	CI	P-value	Mean PFS(months)
الجنس					
الاناث	8	1			15.8±9.3
الذكور	17	2.2	[0.4- 19.6]	0.4	14.08±9.3
الفئات العمرية(سنة)					
<60	15	1			15.9±8.4
≥60	10	3.9	[0.7 – 20.3]	0.1	12.6±8.3
الفيريتين					
<100	7	1			22.2±3.7
100-200	7	2.1	[1.2 – 7.6]	0.07	15.4±6.5
>200	11	2.9	[1.02-8.7]	0.01	9.3±7.9
LDH					
<480	10	1			19.3±7.1
480-860	5	1.8	[0.2 – 13.3]	0.03	9.8±4.9
>860	5	3.2	[0.4 – 18.9]	0.01	6.9±5.1
IPI					
0 – 1	11	1			21.07±5.3
2 – 4	14	6.2	[0.09- 9.4]	0.002	9.5±6.7

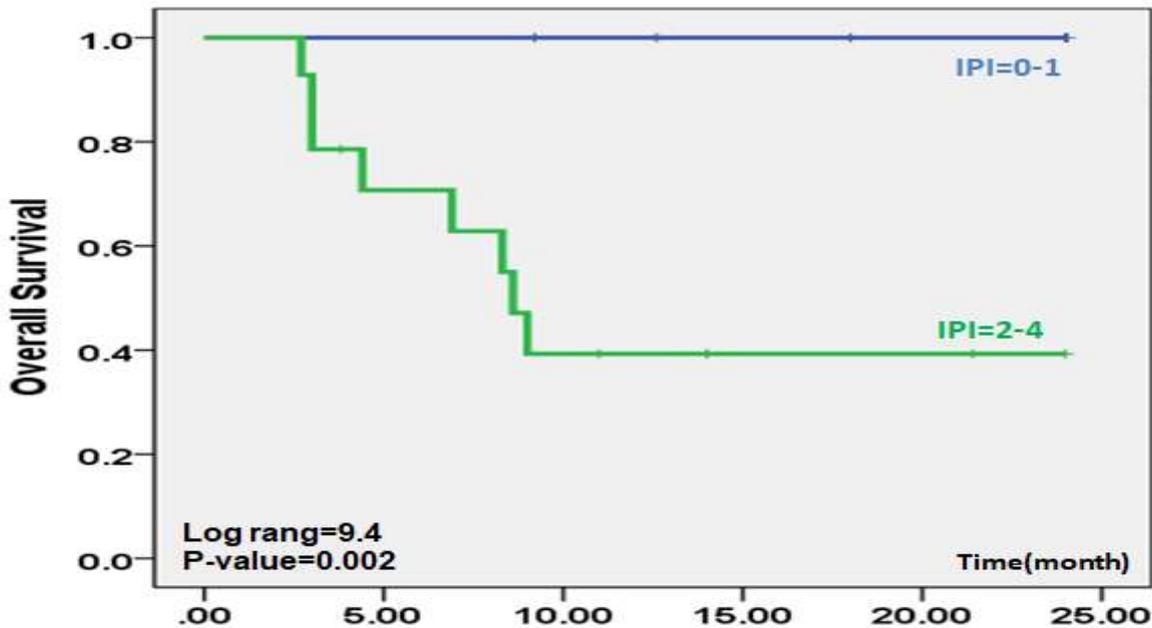


الشكل (7) مخطط يظهر معدل البقيا PFS بين المرضى حسب تعبير Ferritin المصل

نلاحظ وجود تأثير لكل من ارتفاع قيم فيرئين المصل وارتفاع قيم LDH المصل وكذلك مشعر الإنذار العالمي بخطر المفوما على معدلات البقيا PFS بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة حيث ترافق ارتفاع كلاً من فيرئين المصل وارتفاع قيم LDH بخطر وصلت إلى 3 مرات وكان لارتفاع مشعر الإنذار العالمي بخطر المفوما درجة خطر تعادل 6 مرات. كما وتم استخدام تحليل Multivariate Cox Hazard analysis للتعرف على العوامل الانذارية المستقلة المرتبطة مع الـ PFS لدى مرضى المفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة وكان ارتفاع كل من الفييرتين $HR=2.5[1.2-6.2]$ مع $p\text{-value}=0.01$ وكذلك ارتفاع مشعر الإنذار العالمي بخطر المفوما IPI $HR=3.9[1.06-8.9]$ مع $p\text{-value}=0.001$ مرتبطة بشكل قوي بإنذار سيء للمرضى.



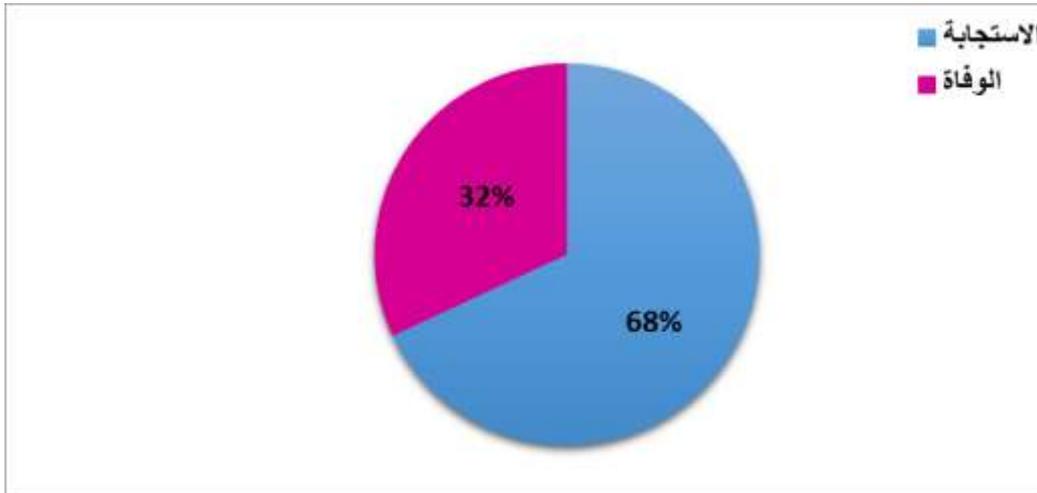
الشكل (8) مخطط يظهر معدل البقيا PFS بين المرضى حسب تعبير LDH المصل



الشكل (9) مخطط يظهر معدل البقيا PFS بين المرضى حسب تعبير IPI.

13- دراسة العلاقة بين المتغيرات المدروسة وحدث الوفاة:

حدثت الوفاة عند 8 حالات بنسبة 32% من مجمل عينة البحث المدروسة.



الشكل (10) توزع عينة 25 مريضاً من مرضى اللمفوما حسب الوفيات الحاصلة مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

جدول (15) القيم المتوسطة لفيريتين المصل لدى مرضى اللمفوما

وتبعاً لحدوث الوفاة مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

عينة البحث	العدد	Mean ± SD(Ferritin)	p-value
استجابة	17	185.8±229.6	0.01
وفاة	8	749.4±872.1	

تمت دراسة العلاقة ما بين قيم فيريتين المصل وحدث الوفاة من خلال اختبار Independent T Student تبين وجود فروقات ذات دلالة احصائية مع ملاحظة أن القيم كانت مرتفعة عند مجموعة الوفيات.

جدول (16) القيم المتوسطة لـ LDH المصل لدى مرضى اللمفوما وتبعاً لحدوث الوفاة

مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة 2015-2016.

عينة البحث	العدد	Mean ± SD(LDH)	p-value
استجابة	17	645.7±531.4	0.02
وفاة	8	1038.1±819.6	

تمت دراسة العلاقة ما بين قيم LDH المصل وحدث الوفاة من خلال اختبار Independent T Student تبين وجود فروقات ذات دلالة احصائية مع ملاحظة أن القيم كانت مرتفعة عند مجموعة الوفيات.

جدول (17) القيم المتوسطة لـ IPI مشعر الإنذار باللمفوما لدى مرضى اللمفوما وتبعاً لحدوث الوفاة

عينة البحث	العدد	Mean ± SD(IPI)	p-value
استجابة	17	1.23±0.8	0.001
وفاة	8	2.87±0.8	

تمت دراسة العلاقة ما بين قيم IPI مشعر الإنذار باللمفوما وحدث الوفاة من خلال اختبار Independent T Student تبين وجود فروقات ذات دلالة احصائية مع ملاحظة أن المجموعة الحاصل لديها الوفاة كان متوسط قيمة IPI من ضمن تصنيف لمفوما متوسطة وعالية الخطورة.

المناقشة:

شملت عينة البحث 25 مريضاً (17 ذكر ، 8 أنثى) من مرضى لمفوما كبيرة الخلايا المنتشرة DLBCL مراجعي مشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام التابع لها في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2015-2016. تراوحت أعمار مرضى عينة البحث بين 24 الى 79 سنة وبلغ وسطي أعمارهم 55 سنة حيث أن 60% من عينة البحث المدروسة كانت ضمن الفئة العمرية الأقل من 60 سنة. توزعت عينة البحث تبعاً لمرحلة المرض (staging) بشكل متقارب بين المراحل كافة وأعلاها كانت عند المرحلة الرابعة (Stage IV) بنسبة 36%. بلغ متوسط فيرئين المصل (366.2 ± 573.6 نانوغرام /مل)، متوسط LDH المصل (783 ± 653.7 وحدة دولية)، متوسط الهيموغلوبين (10.26 ± 2.3 غ/دل)، متوسط الكريات البيض (7230.9 ± 4035.4)، متوسط عدد الصفيحات الدموية (289 ± 157.6) وكان عدد الحالات عالية -متوسطة الخطورة /عالية الخطورة (IPI 2-4) 14 مريض أي ما يعادل 56 % من العينة المدروسة. بلغ متوسط فترة البقيا الاجمالي (OS) للعينة كاملة (18.5 ± 8.4) شهر ومتوسط فترة البقيا دون تقدم سير المرض (PFS) (14.6 ± 8.4) شهر. بلغت نسبة البقيا الاجمالية لمدة 24 شهر (17 مريض) بنسبة 68 % ونسبة البقيا الخالية من تطور المرض لمدة 24 شهر (9 مرضى) بنسبة 36 %.

قمنا بدراسة العوامل الانذارية المرتبطة بمعدل البقيا الاجمالي لمدة سنتين (OS) لدى مرضى المفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL)، فقد تم دراسة تأثير الجنس، العمر، فيرئين المصل قبل العلاج، قيمة LDH المصل قبل العلاج، مشعر الإنذار العالمي للمفوما (IPI) ولم يدرس تأثير البروتوكول العلاجي كون جميع المرضى عولجوا حسب البروتوكول R-CHOP (4-8) أشواط علاجية حسب مرحلة المرض). خلصت هذه الدراسة الى عدم وجود علاقة هامة احصائياً بين جنس المريض ومعدل البقيا الاجمالي OS، فيما يخص العمر فقد ترافق التقدم بالعمر بإنذار أسوأ بمعدل خطورة 5 مرات، حيث كان متوسط البقيا الاجمالي (14.5 ± 8.5) شهراً عند الأشخاص أكبر من 60 عاماً مقابل (21.2 ± 7.4) شهراً عند الأشخاص اقل من 60 عاماً ($p=0.04$). كما ترافق ارتفاع فيرئين المصل قبل العلاج بإنذار سيئ بمعدل خطورة 3 مرات حيث كان متوسط البقيا الاجمالي OS (12.7 ± 9.4) شهراً عند المرضى الذين لديهم فيرئين المصل اعلى من 200 نانوغرام /مل مقابل (24 ± 0) شهراً عند المرضى الذين لديهم فيرئين المصل اقل من 100 نانو غرام / مل ($p=0.01$). كما ترافق ارتفاع LDH المصل قبل العلاج بسوء الإنذار بمعدل خطورة 3 مرات حيث كان متوسط البقيا الاجمالي OS (16 ± 10.9) شهراً عند المرضى الذين لديهم قيم LDH المصل أكثر من ضعفي الطبيعي مقابل (20.7 ± 6.9) شهراً عند المرضى الذين لديهم قيم LDH المصل متعادلان في الحدود الطبيعية ($p=0.01$). حيث توصلنا الى كون ارتفاع فيرئين المصل و ارتفاع LDH المصل متعادلان في القيمة الانذارية للبقيا الاجمالية OS لدى مرضى المفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة بمعدل خطورة 3 مرات ($p=0.01$). وكان المشعر العالمي لإنذار IPI هو الأقوى ارتباطاً بإنذار المرضى فيما يخص البقيا الاجمالية OS، حيث ترافق ارتفاع IPI بمعدل خطورة 7 مرات وكان متوسط البقيا الاجمالي OS (14.2 ± 9.2) شهراً عند المرضى الذين لديهم IPI عالي-متوسط / عالي الخطورة (IPI 2-4) مقابل (24 ± 0) شهراً عند المرضى الذين لديهم IPI منخفض / منخفض-متوسط الخطورة (IPI 0-1) ($p=0.0001$). كما وتم استخدام تحليل Multivariate Cox Hazard analysis للتعرف على العوامل الانذارية المستقلة المرتبطة مع ال OS لدى مرضى المفوما وكان ارتفاع كل من الفيرئين [$HR=2.9$] مع ($0.1-7.8$) ($p=0.02$) وكذلك ارتفاع المشعر العالمي للإنذار IPI [$HR=5.6$] مع ($1.08-11.8$) ($p=0.001$) مرتبطة بشكل قوي بإنذار سيء للمرضى. وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة التي اجراها، Kyung Ah Yoh et al (17) حيث حدد اهم العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الاجمالية لمدة 5 سنوات لدى مرضى المفوما منها العمر فوق 60 سنة حيث كان معدل البقيا الاجمالية (60.9%) عند الاعمار تحت الستين مقابل (36.9%) عند الاعمار فوق الستين ، ارتفاع الفيرئين حيث كان معدل البقيا الاجمالية (57.5%) عند المرضى الذين لديهم فيرئين المصل اقل من 500 نانوغرام / مل مقابل (11.6%) عند المرضى الذين لديهم فيرئين المصل اعلى من 500 نانوغرام / مل ، ارتفاع LDH المصل حيث كان معدل البقيا الاجمالي (69.5%) عند المرضى الذين لديهم LDH المصل اقل من الطبيعي مقابل (29.4%) عند المرضى الذين لديهم LDH المصل اعلى من

الحدود الطبيعية و المشعر العالمي للإنذار IPI حيث كان معدل البقيا الإجمالي (67.5%) عند المرضى الذين لديهم IPI منخفض - متوسط/منخفض الخطورة مقابل (29.7%) عند المرضى الذين لديهم IPI عالي - متوسط/عالي الخطورة بالإضافة الى ارتفاع مستوى بيتا - 2 - ميكروغلوبولين المصل .

كذلك قمنا بدراسة العوامل الانذارية المرتبطة بمعدل البقيا الخالية من تطور المرض لمدة سنتين (PFS) لدى مرضى اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL)، فقد تم دراسة تأثير الجنس، العمر، فيريتين المصل قبل العلاج، قيمة LDH المصل قبل العلاج، مشعر الإنذار العالمي للمفوما (IPI). خلصت دراستنا الى عدم وجود تأثير لجنس وعمر المريض على معدل البقيا الخالية من تطور المرض PFS، كما ترافق ارتفاع فيريتين المصل قبل العلاج بإنذار سيئ بمعدل خطورة 3 مرات حيث كان متوسط PFS (9.3±7.9) شهرا عند المرضى الذين لديهم فيريتين المصل اعلى من 200 نانوغرام /مل مقابل (22.2±3.7) شهرا عند المرضى الذين لديهم فيريتين المصل اقل من 100 نانو غرام / مل (p-value=0.01). كما ترافق ارتفاع LDH

المصل قبل العلاج بسوء الإنذار بمعدل خطورة 3 مرات حيث كان متوسط البقيا الخالية من تطور المرض PFS (6.9±5.1) شهرا عند المرضى الذين لديهم قيم LDH المصل أكثر من ضعفي الطبيعي مقابل (19.3±7.1) شهرا عند المرضى الذين لديهم قيم LDH المصل ضمن الحدود الطبيعية (p-value=0.01). حيث توصلنا أيضا الى كون ارتفاع فيريتين المصل وارتفاع LDH المصل متعادلان في القيمة الانذارية للبقيا الخالية من تطور المرض PFS لدى مرضى اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة بمعدل خطورة 3مرات (p-value=0.01). وكان المشعر العالمي للإنذار IPI هو الأقوى ارتباطا بإنذار المرضى فيما يخص PFS، حيث ترافق ارتفاع IPI بمعدل خطورة 6 مرات وكان متوسط PFS (9.5±6.7) شهرا عند المرضى الذين لديهم IPI عالي -متوسط / عالي الخطورة (IPI 2-4) مقابل (21.07±5.3) شهرا عند المرضى الذين لديهم IPI منخفض

/ منخفض -متوسط الخطورة (IPI 0-1)، (p-value=0.002). كما وتم استخدام تحليل Multivariate Cox Hazard analysis للتعرف على العوامل الانذارية المستقلة المرتبطة مع ال PFS لدى مرضى اللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة وكان ارتفاع كل من الفيريتين [1.2-6.2] HR=2.5 مع (p-value=0.01) وكذلك ارتفاع مشعر الإنذار العالمي بخطر اللمفوما IPI HR=3.9 [1.06-8.9] مع (p-value=0.001) مرتبطة بشكل قوي بإنذار سيء للمرضى. حدد Kyung Ah Yoh (17) وزملائه في دراسته اهم العوامل الانذارية المرتبطة بالبقيا الخالية من تطور المرض PFS لمدة 5 سنوات لدى مرضى اللمفوما عموما: منها بروتوكول العلاج الكيماوي المعتمد على الريبوتوكسيماب (Rituximab) مقابل العلاج الكيماوي بدون الريبوتوكسيماب، النمط الخلوي للمفوما بائية ام ثائية، المشعر العالمي للإنذار IPI، ارتفاع LDH المصل، الدور السريري للمرض، CRP المصل قبل العلاج، اشتغال إصابة نقي العظم وارتفاع فيريتين المصل. هذا يتوافق مع دراستنا فيما يخص المشعر العالمي للإنذار IPI، ارتفاع LDH المصل وارتفاع فيريتين المصل علما اننا درسنا عينة متجانسة فيما يخص النمط الخلوي للمفوما وبروتوكول العلاج الكيماوي المستخدم نمط R-CHOP ولكن لم نتطرق في دراستنا الى دراسة CRP المصل وإصابة نقي العظم. مما سبق أظهرت دراستنا ان فيريتين المصل وLDH المصل يملكان نفس القيمة الانذارية فيما يخص البقيا الاجمالية والبقيا الخالية من تطور المرض في حين يعتبر IPI هو العامل الانذاري الأقوى وهو أكثر ارتباطا بالبقيا الاجمالية OS مقارنة بالبقيا الخالية من تطور المرض PFS (p-value, 0.0001 VS 0.002). كم تتوافق دراستنا مع الدراسة التي اجراها Kim وزملاءه بشكل راجع على 312 مريض لمفوما كبيرة الخلايا منخفضة وعالية الخطورة حيث اظهر ان مستويات فيريتين المصل المرتفع (≤ 500 نانوغرام / مل) عاملاً تنبؤياً انذارياً مستقلاً ل PFS و OS لمدة 5 سنوات في المرضى الذين يعانون من IPI منخفض الخطورة ولا يمكن لمشعر الإنذار (IPI) التنبؤ بالخطورة بدقة عند المرضى الذين يعانون من اللمفوما B كبيرة الخلايا المنتشرة منخفضة الخطورة (DLBCL) (18). وهذا يتوافق ايضا مع الدراسة التي اجراها Herve و زملائه على 87 مريض لمفوما بائية كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL) حيث ان معدل بقيا المرضى الاجمالي (OS) لمدة سنتين كان 69% عند المرضى الذين لديهم فيريتين المصل قبل العلاج اعلى من 466 ميكروغرام /ل مقابل 88% عند المرضى الذين لديهم فيريتين طبيعي (p=0.04). كما ان متوسط البقيا الخالية من تطور المرض (PFS) هو 58% مقابل 75% عند المرضى الذين لديهم فيريتين طبيعي

(p=0.09)، دون وجود ارتباط بين قيمة فيريتين المصل قبل العلاج و الاستجابة العلاجية نهاية البروتوكول العلاجي (19) . كما تتوافق دراستنا مع الدراسة التي اجراها Junshik Hong وزملائه حيث بين ان ارتفاع LDH قبل العلاج هو عامل تنبؤي قوي بالإنذار السيئ اذ يترافق بمعدل بقيا اجمالية منخفض (OS) وبقيا خالية من تطور المرض منخفضة (PFS)(20) . قمنا بدراسة العوامل الانذارية المرتبطة بحدوث الوفيات لدى مرضى المفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة (DLBCL)، فقد تم دراسة كل من فيريتين المصل قبل العلاج، قيمة LDH المصل قبل العلاج ومشعر الإنذار العالمي للمفوما (IPI). حيث استخدمت اختبارات Independent T Student من اجل هذه الدراسة. حدثت الوفاة عند 8 حالات بنسبة 32% من مجمل عينة البحث المدروسة. تمت دراسة العلاقة ما بين قيم فيريتين المصل وحدث الوفاة اذ تبين وجود فروقات ذات دلالة احصائية مع ملاحظة أن متوسطة قيمة الفيريتين كانت (749.4±872.1 ng/ml) عند مجموعة الوفيات مقارنة ب (185.8±229.6ng/ml) عند مجموعة الاحياء (p-value=0.01). كما تمت دراسة العلاقة ما بين قيم LDH المصل وحدث الوفاة وتبين وجود فروقات ذات دلالة احصائية مع ملاحظة ان متوسطة قيمة LDH كانت (1038.1±819.6) عند مجموعة الوفيات مقارنة ب (645.7±531.4) عند مجموعة الاحياء (p-value=0.02). و تمت دراسة العلاقة ما بين قيم (IPI) مشعر الإنذار العالمي بالمفوما وحدث الوفاة و تبين وجود فروقات ذات دلالة احصائية مع ملاحظة متوسط قيمة IPI لدى المجموعة الحاصل لديها الوفاة هو (2.87±0.8) مقارنة مع (1.23±0.8) عند الاحياء (p-value=0.001) مع ملاحظة أن المجموعة الحاصل لديها الوفاة كان متوسط قيمة IPI من ضمن تصنيف لمفوما متوسطة وعالية الخطورة. وبالتالي يرتبط كل من تركيز الفيريتين القاعدي قبل العلاج وLDH المصل بحدوث الوفيات حيث ان الفيريتين أكثر ارتباطا من LDH المصل (0.01 vs p-value 0.02) في حين ان مشعر IPI هو الأكثر ارتباطا بحدوث الوفيات (p-value=0.001).

الاستنتاجات والتوصيات

- بلغت نسبة البقايا الاجمالية (OS) لعينة الدراسة لمدة متابعة 24 شهر 68 % ونسبة البقايا الخالية من تطور المرض (PFS) لمدة متابعة 24 شهر نسبة 36 % وبلغ متوسط فترة البقايا الجمالي (OS) للعينة كاملة (8.4 ± 18.5) شهر ومتوسط فترة البقايا دون تقدم سير المرض (PFS) (8.4 ± 14.6) شهر. حدثت الوفاة عند 8 حالات بنسبة 32% من مجمل عينة البحث المدروسة.
- التركيز المرتفعة من فيريتين المصل أكثر من 200 نانوغرام /مل يمكن أن تكون مشعرا مستقلا هاما للتنبؤ بنتائج سيئة للبقايا الإجمالية (OS) والبقايا الخالية من تطور المرض (PFS) عند مرضى المفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة.
- القيمة الإنذارية لفيريتين المصل تضاهي القيمة الإنذارية ل LDH فيما يخص كل من البقايا الإجمالية (OS) والبقايا الخالية من تطور المرض (PFS).
- القيمة الإنذارية ل IPI أكثر دلالة من القيمة الإنذارية للفيريتين وLDH المصل فيما يخص البقايا الإجمالية (OS) والبقايا الخالية من تطور المرض (PFS) حيث ترافقت الحالات عالية - متوسطة الخطورة / عالية الخطورة (2-4 IPI) بإنذار سيئ جدا للمرض.
- يرتبط كل من تركيز الفيريتين القاعدي قبل العلاج وLDH المصل بالدور السريري للمفوما حيث ان الفيريتين أكثر ارتباطا من LDH المصل (0.03 vs 0.04) p-value في حين ان مشعر IPI هو الأكثر ارتباطا بالدور السريري (p-value=0.003)
- يرتبط كل من تركيز الفيريتين القاعدي قبل العلاج وLDH المصل بحدوث الوفيات حيث ان الفيريتين أكثر ارتباطا من LDH المصل (0.01 vs 0.02) p-value في حين ان مشعر IPI هو الأكثر ارتباطا بحدوث الوفيات (p-value=0.001).

Reference

- 1- Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–3734.
- 2- Morton LM, Slager SL, Cerhan JR et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014: 130–144.
- 3- Sant M, Minicozzi P, Mounier M et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 931–942.
- 4- International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 987-994.
- 5- Aulbert E, Fromm H, Hornemann H. Ferritin in acute leukemia. Serum ferritin concentration as a nonspecific tumor -marker for M1 and M2 myeloid leukemia [in German]. *Med Klin (Munich)* 1991; 86:297-3045.
- 6- Aulbert E, Steffens O. Serum ferritin a tumor marker in malignant lymphomas? [in German]. *Onkologie* 1990; 13:102-8.
- 7- Matzner Y, Konijn AM, Hershko C. Serum ferritin in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1980; 9:13-22.
- 8- Eshhar Z, Order SE, Katz DH. Ferritin, a Hodgkin s disease associated antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1974; 71:3956-60.
- 9- Kalousová M, Krechler T, Jáchymová M, et al. Ferritin as an independent mortality predictor in patients with pancreas cancer. Results of a pilot study. *Tumour Biol* 2012; 33:1695-700.
- 10- Maxim PE, Veltri RW. Serum ferritin as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Blood* 1986; 57:305-11.
- 11- Lim ZY, Fiaccadori V, Gandhi S, et al. Impact of pre-transplant serum ferritin on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation *Leuk Res* 2010; 34:723-7.
- 12- Alessandrino EP, Porta MGD, Bacigalupo A, et al. Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. *Haematologica* 2010; 95:476-84.
- 13- Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pre-transplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation 007; 109:4586-8.
- 14- Storey JA, Connor RF, Lewis ZT, et al. The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival. *J Hematol Oncol* 2009; 2:44.
- 15- A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
- 16- Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip T: The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998; 92: 3562–3568.
- 17- Kyung Ah Yoh et al, The Prognostic Significance of Elevated Levels of Serum Ferritin Before Chemotherapy in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2014, Vol. 14, No. 1, 43-9.
- 18- (Kim, D.J., Kim, T., Jeong, J. et al. Poor prognostic impact of high serum ferritin levels in patients with a lower risk of diffuse large B cell lymphoma. *Int J Hematol* **111**, 559–566 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02816-6>).
- 19- Herve Ghesquieres et al , Prognostic Impact of Elevated Serum Ferritin at Diagnosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated In the Rituximab Era . *Blood* (2010) 116 (21): 5080. <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.5080.5080>
- 20- Junshik Hong et al . Prognostic Role of Serum Lactate Dehydrogenase Beyond Initial Diagnosis: A Retrospective Analysis of Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Acta Haematol* 2013;130:305–311 . DOI: 10.1159/000353127