

## Prognostic Value of Pre-treatment C-reactive protein in Diffuse large B cell lymphoma

Dr. Firas Hussein\*  
Dr. Youssef Zreik\*\*  
Seba Hmdan\*\*\*

(Received 27 / 2 / 2022. Accepted 24 / 3 / 2022)

### □ ABSTRACT □

**Background:** High levels of C-reactive protein (CRP), an acute phase reactant, that has been proven to be associated with decreased clinical outcome in small-scale in Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). The aim of this study was to evaluate the prognostic impact of pretreatment CRP levels on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) of DLBCL patients.

**Methods:** Data from 117 DLBCL patients, diagnosed and treated between 2010 and 2016 in Tishreen University Hospital, were evaluated retrospectively. The prognostic influence of CRP and other factors, including age, tumor stage, LDH, extra nodal involvement, and international Prognostic Index (IPI) on 5-year OS and 5-year PFS, were studied by Kaplan-Meier curves as well as univariate and multivariate Cox regression models.

**Results:** Kaplan-Meier curves revealed elevated CRP as a factor for decreased 5-year OS ( $P=0.002$ , log-rank test) and PFS in DLBCL patients ( $P<0.001$ , Log-rank test). An independent significant association between high CRP levels and poor clinical outcome in multivariate analysis for 5-year OS ( $HR=6.36$ ,  $CI_{95\%}=1.75-23.13$ ,  $P=0.005$ ) and for PFS ( $HR=4.18$ ,  $CI_{95\%}=1.91-9.16$ ,  $P<0.001$ ). we demonstrated high CRP levels at diagnosis of DLBCL as an independent poor prognostic factor for clinical outcome.

**Key Words:** Diffuse large B cell lymphoma, C-reactive protein, IPI

---

\* Associate Professor- Department of Internal Medicine (Hematology diseases) -Faculty of Medicine - Tishreen University, Lattakia, Syria. drfirashussein@yahoo.com

\*\*Assistant Professor, laboratory Medicine (Microorganisms)\_faculty of medicine\_ Tishreen University, Lattakia, Syria.

\*\*\*Postgraduate Student - Department of Internal Medicine (Hematology diseases) -Faculty of Medicine -Tishreen University, Lattakia, Syria. sebahmdan.992@gmail.com

## القيمة الإنذارية للبروتين الارتكاسي -C قبل العلاج في لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة

د. فراس حسين\*

د. يوسف زريق\*\*

صبا حمدان\*\*\*

(تاريخ الإيداع 27 / 2 / 2022. قُبل للنشر في 24 / 3 / 2022)

### □ ملخص □

**خلفية البحث:** البروتين الارتكاسي-C (CRP) هو أحد بروتينات الطور الحاد، وقد تم إثبات ارتباطه بمستوياته المرتفعة مع انخفاض النتائج السريرية على نطاق صغير في لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (DLBCL). والهدف من هذه الدراسة هو تقييم التأثير الإنذاري لمستويات CRP قبل العلاج على معدل البقيا OS ومعدل البقيا الخالية من تقدم المرض PFS في مرضى DLBCL.

**منهج الدراسة:** تمت مراجعة وتقييم بيانات 117 مريض DLBCL مشخص ومعالج في الفترة بين عامي 2010-2016 في مشفى تشرين الجامعي. وتم دراسة التأثير الإنذاري ل CRP وعوامل أخرى تتضمن العمر، مرحلة الورم، LDH، موجودات خارج عقدية، والمشعر الإنذاري العالمي IPI على معدل البقيا لخمس سنوات ومعدل البقيا الخالية من تقدم المرض عن طريق منحنى كابلان ماير وتم إجراء تحليل أحادي المتغيرات ومتعدد المتغيرات. **النتائج:** كشفت منحنيات كابلان ماير عن ارتفاع CRP كعامل لانخفاض معدل البقيا لخمس سنوات ( $p=0.002, \log\text{-rank test}$ ) ومعدل البقيا الخالية من تقدم المرض لخمس سنوات ( $P<0.001, \text{Log-rank test}$ ). يوجد ارتباط مهم ومستقل بين مستويات CRP العالية والنتائج السريرية في تحليل متعدد المتغيرات لمدة خمس سنوات بالنسبة لمعدل البقيا ( $HR=6.36, CI95\%=1.75-23.13, P=0.005$ )، ومعدل البقيا الخالية من تقدم المرض لمدة خمس سنوات ( $HR=4.18, CI95\%=1.91-9.16, P<0.001$ ). لاحظنا أن مستويات CRP المرتفعة عند تشخيص DLBCL هي علامة إنذارية مستقلة سيئة للتنبؤ بالنتائج السريرية.

**الكلمات المفتاحية:** لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة، البروتين الارتكاسي -C، IPI.

\* أستاذ مساعد- قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم ونقل الدم)، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

drfirashussein@yahoo.com

\*\*مدرس قسم الطب المخبري (أحياء دقيقة) - كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

\*\*\*طالبة دراسات عليا - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم ونقل الدم)، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

sebahmdan.992@gmail.com

**مقدمة:**

إن DLBCL هي أكثر أنماط لمفوما لاهودجكن شيوعاً، وتمثل 30% من كل أنواع لمفوما لاهودجكن. وبالرغم من أن DLBCL هو مرض قابل للشفاء، فقط 60% منه تصل إلى مرحلة الشفاء، ويعود السبب في المقام الأول إلى البيولوجيا الخاصة به وعدم تجانسه السريري. ولايزال IPI أهم المشعرات الإنذارية العالمية ويتضمن: العمر، المرحلة السريرية، إصابة المواقع خارج العقديّة، الحالة الأداثية وLDH المصل. سابقاً تم وصف الارتباط بين الالتهاب والسرطان، ويوجد عدة دراسات اقترحت أن مستويات CRP المرتفعة مرتبطة بالبقيا في سرطان الكولون والمستقيم وسرطان الجهاز البولي. أجريت عدة أبحاث في الآونة الأخيرة عن الارتباط بين ال CRP و DLBCL ومع ذلك كانت النتائج مثيرة للجدل. يعتبر DLBCL من أكثر أنواع لمفوما لاهودجكن شيوعاً. ويوجد عدة مشعرات سريرية ومخبرية ونسجية تلعب دور في التنبؤ بالعلاج. وتعتبر المؤشرات النسيجية باهظة الثمن وتستغرق وقت طويل في الإجراء وليست موجودة على نطاق واسع. وتأتي أهمية هذا البحث من الدور الإنذاري المتوقع ل CRP، وهو تحليل سهل الإجراء وقليل التكلفة. **أهداف البحث:**

**الهدف الأساسي:** تحديد القيمة الإنذارية ل CRP المصل في لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة من خلال تأثيرها على معدّل البقيا (OS) ومعدل البقيا الخالية من تقدم المرض (PFS).  
**الهدف الثانوي:** مقارنة ال CRP مع المشعر الإنذاري العالمي IPI.  
**عينة المرضى وطرق الدراسة:**

**تصميم الدراسة:** دراسة وصفية راجعة.

**مكان الدراسة:** مركز المعالجة الكيميائية\_مشفى تشرين الجامعي\_اللاذقية

**مدة الدراسة:** عام واحد.

**معايير الإدخال في الدراسة:** المرضى المشخصين حديثاً بلمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة في الفترة ما بين عامي 2010-2016.

**معايير الاستبعاد من الدراسة:**

1- الأمراض الالتهابية الحادة والمزمنة.

2- قصور الخلية الكبدية.

3- الإنتانات.

4- وجود أورام مرافقة.

5- أمراض المناعة الذاتية.

**جمع البيانات:**

تمت العودة إلى أرشيف مركز المعالجة الكيميائية، وتمت مراجعة جميع أضايبير لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة والذين تم قبولهم في الفترة الواقعة بين 2010-2016 وتم تحديد العينة الأولية للدراسة وفقاً لمعايير الإدخال والاستبعاد.

تم تسجيل اسم المريض، العمر، المرحلة السريرية، LDH المصل، الحالة الأدائية، الإصابات خارج العقدية، و ثم حساب IPI بالإضافة إلى تسجيل قيم CRP والخطة العلاجية المتبعة. تم تحديد الاستجابة بعد تلقي العلاج الكيماوي المناعي التقليدي من خلال الصور الشعاعية المتوفرة في نهاية العلاج وتم الحصول على معلومات البقيا بالتواصل مع المرضى هاتفياً. تم استبعاد المرضى الذين لم يتمكن من التواصل معهم واستكمال المعطيات بالإضافة إلى استبعاد الملفات الناقصة، وتم تحديد معدل البقيا ومعدل البقيا الخالية من النكس.

#### الطرق الإحصائية المتبعة:

1- إحصاء وصفي: التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات الكيفية، مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت كالانحراف المعياري للمتغيرات الكمية، مخططات الأعمدة والفطيرة للتعبير عن التكرارات والنسب.  
2- إحصاء استدلال: اختبار chi square لمقارنة المتغيرات الإسمية، اختبار kolmogrov-smirnov لمعرفة التوزيع الطبيعي للبيانات. اختبار independent sample T test لمقارنة المتغيرات المستمرة. استخدمنا تحليل Kaplan-Meier لمقارنة الفوارق في البقيا بين المجموعات المدروسة، مع استخدام اختبار Log Ran لتحديد القيمة الإحصائية لهذه الفوارق. وتم إجراء تحليل عديد المتغيرات وفق طريقة Cox regression لتحديد المتغيرات ذات القيمة التنبؤية المستقبلية.  
تم استخدام البرنامج الإحصائي IBM SPSS، واعتبرت النتائج هامة إحصائياً مع  $p\text{-value} < 5\%$ .

### النتائج والمناقشة

#### الصفات السريرية وعينة الدراسة:

تمّ مراجعة ملفات 194 مريض مشخص بلمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة، تمّ استبعاد 77 مريض بسبب عدم توفر البيانات الكافية، وبالتالي عينة الدراسة 117 مريضاً، كان عدد الذكور 70 مريضاً (59.8%) بينما كانت الإناث 47 مريضة (40.2%)، تراوحت أعمار المرضى بين 20 و 87 عاماً وبمتوسط أعمار  $54.7 \pm 16.4$  سنة. قمنا بتوزيع المرضى إلى أربع مجموعات عمرية وكانت أكبر مجموعة عمرية هي مجموعة المرضى الأكبر من 60 سنة وهم 49 مريض (41.9%) **الجدول 1.**

الجدول (1): توزيع مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة حسب المجموعة العمرية		
النسبة المئوية	عدد المرضى	المجموعة العمرية
0%	0	> 20 سنة
22.2%	26	20 - 39 سنة
35.9%	42	40 - 59 سنة
41.9%	49	العمر ≤ 60 سنة

وبالنسبة للمرحلة السريرية للإصابة حسب تصنيف Ann Arbor كان عدد المرضى في المرحلة المبكرة (المرحلة I-II) 70 مريض (59.8%) بينما كان عدد مرضى المرحلة المتقدمة (المرحلة III-IV) 47 مريض (40.2%) الجدول 2.

الجدول (2): توزع مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة حسب المرحلة السريرية		
المرحلة (stage)	عدد المرضى	النسبة المئوية
I	34	29%
II	36	30.8%
III	27	23.1%
IV	20	17.1%

بالنسبة لتصنيف شدة الإنذار حسب المشعر الإنذاري العالمي IPI كانت أكبر مجموعة هي مجموعة المرضى منخفضي الخطورة 60 مريض (51.3%)، وأصغر مجموعة خطورة هي مجموعة عالي الخطورة 17 مريض (14.5%) الجدول 3

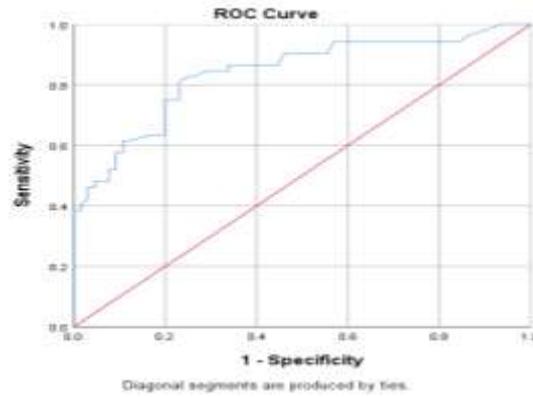
الجدول (3): توزع مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة حسب مشعر الإنذار العالمي IPI		
مجموعة الإنذار	عدد المرضى	النسبة المئوية
منخفض الخطورة (0-1)	60	51.3%
منخفض إلى متوسط الخطورة (2)	18	15.4%
متوسط إلى عالي الخطورة (3)	22	18.8%
عالي الخطورة (4-5)	17	14.5%

تمت متابعة المرضى على مدى 60 شهراً لتحري البقيا الإجمالية OS والبقيا الخالية من تقدم المرض PFS الجدول 4.

الجدول (4): خصائص البقيا الإجمالية OS والبقيا الخالية من تقدم المرض PFS عند مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة			
النسبة المئوية	عدد الوفيات في نهاية المتابعة	وسطي البقيا (شهر)	معدل البقيا الإجمالية OS
15.4%	18	17.5 ± 52.7	
النسبة المئوية	عدد الوفيات أو النكس أو التقدم في نهاية المتابعة	وسطي البقيا الخالية من تقدم المرض (شهر)	معدل البقيا الخالية من تقدم المرض PFS
44.4%	52	25.7 ± 38.3	

### قيمة القطع cutoff لتركيز CRP:

قمنا بتوثيق قيم CRP المصل لجميع المرضى قبل العلاج وتراوحت القيم بين 0.1 و 109 مغ/ل وقيمة وسطى: 29.7 ± 24 مغ/ل. ثم قمنا بإجراء مخطط ROC لتحديد نقطة قطع CRP بغرض التنبؤ بالبقيا عند المرضى الشكل 1. وكانت النتائج كالتالي: المساحة تحت المنحني (AUC) = 0.839 و P value < 0.001 ومجال الثقة CI95% (0.765 – 0.914).



الشكل (1): مخطط ROC لعلاقة CRP بالوفاة عند مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة.

هذا يشير إلى علاقة قوية بين الـ CRP والوفاة عند هؤلاء المرضى مع نقطة قطع عند CRP=6.7 مغ/ل بحساسية 82.7% ونوعية 75.4%. بالاعتماد على النتيجة السابقة اخترنا نقطة قطع هي CRP=7 لتحليل النتائج في دراستنا. الارتباط بين CRP والخصائص السريرية والمخبرية:

الجدول (5): مقارنة خصائص المتغيرات الديموغرافية لمرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة بين مجموعتي الـ CRP				
P Value	CRP ≤ 7 (59)	CRP > 7 (58)	المتغير	
0.386	33 (55.9%)	37 (63.8%)	ذكور	الجنس
	26 (44.1%)	21 (36.2%)	إناث	
0.001	15.2 ± 59.5	16.3 ± 49.8	العمر (سنة)	
0.003	29 (49.2%)	44 (75.9%)	> 60	المجموعة العمرية
	30 (50.8%)	14 (24.1%)	≤ 60	
0.008	0 (0%)	0 (0%)	> 20 سنة	المجموعة

	10 (16.9%)	16 (27.6%)	20 - 39 سنة	العمرية 2
	16 (27.1%)	26 (44.8%)	40 - 59 سنة	
	33 (55.9%)	16 (27.6%)	60 ≤ سنة	

قمنا بتقسيم المرضى إلى مجموعتين  $CRP > 7$  و  $CRP \leq 7$  ثم مقارنة المتغيرات الجدول 5 و 6. وجدنا ارتباط بين ارتفاع  $CRP$  المصل والخصائص التالية: العمر، والمرحلة السريرية، ارتفاع  $LDH$  المصل، وجود إصابة خارج عقدية، الحالة الأداينية ومشعر  $IPI$ .

الجدول (6): مقارنة خصائص مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة بين مجموعتي الـ $CRP$				
P Value	$CRP \leq 7$ (59)	$CRP > 7$ (58)	المتغير	
0.001>	25 (42.4%)	45 (77.6%)	I - II	Stage
	34 (57.6%)	13 (22.4%)	III - IV	
0.004	16 (27.1%)	4 (6.9%)	نعم	إصابة خارج عقدية
	43 (72.9%)	54 (93.1%)	لا	
0.001>	21 (35.6%)	47 (81%)	سوي	LDH
	38 (64.4%)	11 (19%)	مرتفع	
0.001>	32 (54.2%)	49 (84.5%)	2 >	الحالة الأداينية 2 ≤
	27 (45.8%)	9 (15.5%)	4 - 2	
0.001>	13 (22%)	47 (81%)	1 - 0	قيمة $IPI$
	14 (23.7%)	4 (6.9%)	2	
	17 (28.8%)	5 (8.6%)	3	
	15 (25.4%)	2 (3.4%)	5 - 4	

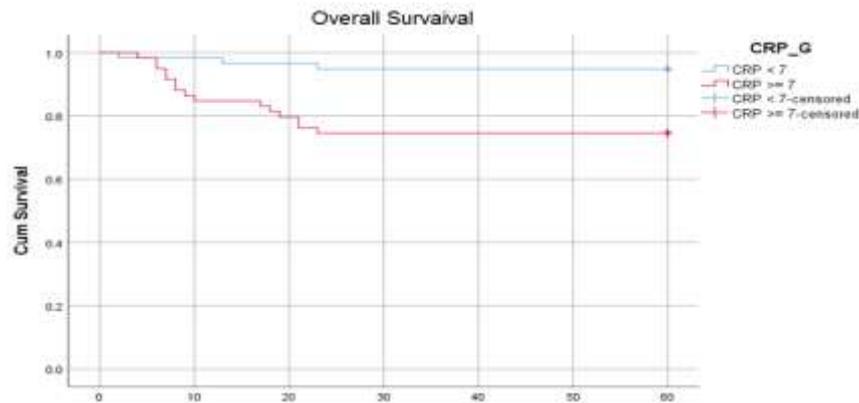
#### تحليل البقيا:

بإجراء تحليل البقيا لكابلن ماير وفق  $\text{Log-Rank}$  على قيمة الـ  $CRP$  بغرض التنبؤ بالبقيا والبقيا الخالية من تقدم المرض خلال 60 شهراً، نلاحظ أن متوسط البقيا الإجمالية ومتوسط البقيا الخالية من تقدم المرض كانت أقل بشكل هام إحصائياً في مجموعة  $CRP \leq 7$  الجدول 7 و 8، الشكل 2 و 3.

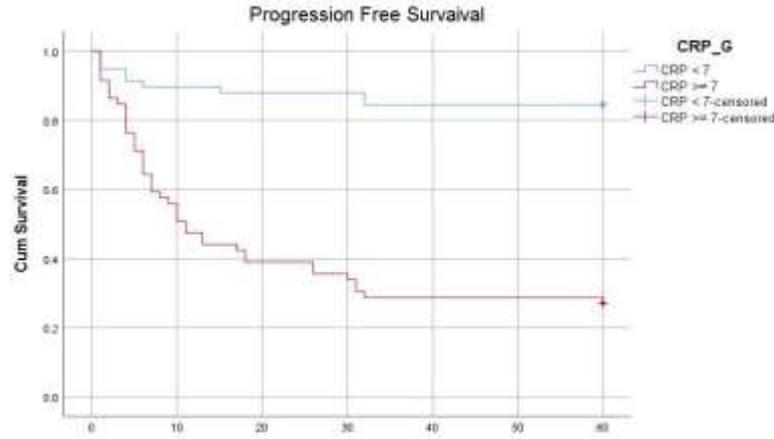
الجدول (7): مقارنة البقيا الإجمالية وفق كابلن ماير خلال 60 شهراً بين مجموعتي $CRP$					
P Value	Log Rank Chi-square	النسبة المئوية للبقيا الإجمالية	مجال الثقة للمتوسط		البقيا الوسطية (أشهر)
			الحد الأدنى	الحد الأعلى	

0.002	9.165	%94.8	60.3	54.8	57.6	7 > CRP
		%74.6	53.3	42.5	47.9	7 ≤ CRP

الجدول (8): مقارنة البقيا الخالية من تقدم المرض وفق كابلن ماير خلال 60 شهراً بين مجموعتي CRP						
P Value	Log-Rank Chi-square	النسبة المئوية للبقيا الخالية من الوفاة أو النكس أو التقدم	مجال الثقة للمتوسط		البقيا الوسطية الخالية من تقدم المرض (أشهر)	
			الحد الأدنى	الحد الأعلى		
0.001>	39.163	%84.5	57.1	47.6	52.4	7 > CRP
		%27.1	30.6	18.2	24.4	7 ≤ CRP



الشكل (2): مخطط كابلن ماير يظهر معدل البقيا التراكمية مع الزمن بين مجموعتي ال CRP



الشكل (3): مخطط كابيلن ماير يظهر البقيا الخالية من النكس بين مجموعتي الـ CRP

تم اجراء تحليل وحيد المتغير ثم تحليل متعدد المتغيرات باستخدام Cox Regression لتحليل معدلات الخطورة لجميع المتغيرات للتنبؤ بالبقيا OS والبقيا الخالية من تقدم المرض PFS. بالنسبة لمعدل البقيا:

نلاحظ أن ارتفاع CRP قبل العلاج وارتفاع IPI هما مشعران هامان ومستقلان في التنبؤ بالبقيا OS عند مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة DLBCL الجدول 9 و10.

الجدول (9): تحليل وحيد المتغير لتحديد معدل الخطر لكل متغير فيما يتعلق بالبقيا عند مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة				
P Value	مجال الثقة (CI)		معدل الاخطار (HR)	المتغير
	الحد الأعلى	الحد الأدنى		
0.387	1.8	0.3	0.7	العمر < 60
0.244	5.2	0.7	1.9	الجنس المذكر
0.033	5.1	1	2.2	المرحلة III - IV
0.024	8.1	1.2	3.1	الـ LDH المرتفع
0.028	5.3	1.1	3	الحالة الأداثية $\geq 2$
0.033	5.1	1	2.2	إصابة خارج عقدية < 1
0.020	9.4	1.5	3.3	$IPI \leq 3$
0.007	18.9	1.6	5.5	$CRP \leq 7$

الجدول (10): تحليل متعدد المتغيرات لتحديد العوامل المستقلة إحصائياً فيما يتعلق بالبقيا عند مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة				
P Value	مجال الثقة (CI)		معدل الاخطار (HR)	المتغير
	الحد الأعلى	الحد الأدنى		
0.041	9.1	1.2	2.2	$3 \leq \text{IPI}$
0.005	23.13	1.75	6.36	$7 \leq \text{CRP}$

◀ بالنسبة لمعدل البقيا الخالية من تقدم المرض:

نلاحظ أن ارتفاع CRP قبل العلاج و IPI هما مشعران هامان للتنبؤ بالبقيا الخالية من تقدم المرض عند مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة DLBCL الجدول 11 و 12.

الجدول (11): تحليل متعدد المتغيرات لتحديد العوامل المستقلة إحصائياً فيما يتعلق بالبقيا الخالية من تقدم المرض عند مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة				
P Value	مجال الثقة (CI)		معدل الاخطار (HR)	المتغير
	الحد الأعلى	الحد الأدنى		
$0.001 >$	7.11	2.05	3.82	$3 \leq \text{IPI}$
$0.001 >$	9.16	1.91	4.18	$7 \leq \text{CRP}$

الجدول (12): تحليل وحيد المتغير لتحديد معدل الخطر لكل متغير فيما يتعلق بالبقيا الخالية من تقدم المرض عند مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة				
P Value	مجال الثقة (CI)		معدل الاخطار (HR)	المتغير
	الحد الأعلى	الحد الأدنى		
$0.001 >$	11.89	5.60	6.54	العمر $< 60$
0.330	1.32	0.44	0.76	الجنس المذكر
$0.001 >$	5.19	1.70	2.98	المرحلة III – IV
$0.001 >$	5.69	1.83	3.23	الـ LDH المرتفع
$0.001 >$	11.67	3.75	6.61	الحالة الأداةية $\leq 2$

0.011	4.4	1.3	2.4	إصابة خارج عقدية
0.001>	12	3.8	6.7	$3 \leq \text{IPI}$
0.001>	14.8	3.5	7.2	$7 \leq \text{CRP}$

#### المناقشة:

تم تحديد الـ CRP كمتغير إنذاري في خباثات صلبة إضافة إلى الخباثات الدموية، ووجد أن ارتفاعها يرتبط مع معدل بقيا OS سيء في عدة أنواع من السرطانات التي تتضمن كارسينوما الكولون، البروستات، ساركوما الأنسجة الرخوة، وسرطان الرئة صغير الخلايا [1][12]. بالإضافة الى وجود دراسات تبين الدور الإنذار لـ CRP المصل في اللمفوما اللاهودجكينية قبل عصر الـ ريتوكسيماب [2] [10].

أظهرت نتيجة دراستنا التي ضمت 117 مريض مشخص حديثاً بـ DLBCL والمعالجين بالعلاج الكيماوي المناعي التقليدي، أن وجود تراكيز مرتفعة من CRP المصل قبل العلاج ترتبط مع العمر والمرحلة السريرية ووجود أكثر من إصابة خارج عقدية وارتفاع مستويات LDH المصل والحالة الوظيفية بالإضافة إلى قيمة الـ IPI التي تم الموافقة عليها في دراسات سابقة [3]. تم تحديد الأهمية الإنذارية في دراستنا عن طريق اختبار log-rank وفي دراسة تحليلية متعددة المتغيرات عن طريق نموذج cox regression وقد تبين أن ارتفاع تركيز CRP كان مشعر تنبؤي مهم ومستقل لمعدل البقايا OS ( $HR=6.36, P < 0.005$ ) ومعدل البقايا الخالية من تقدم المرض ( $HR=4.18, P < 0.001$ )، وبناء على هذه النتائج تبين أن مستويات CRP المرتفعة قبل العلاج هي مشعر إنذاري مستقل سيء بالنسبة لمعدل البقايا ومعدل البقايا الخالية من تقدم المرض في DLBCL. كانت دراسة Adams et.al التي ضمت 104 مريض مشخصون حديثاً بـ DLBCL وتم معالجتهم ببروتوكول R-CHOP أول من أشار إلى أن تركيز CRP المصل قبل العلاج يرتبط بشكل مهم مع النتائج السيئة في عصر الـ ريتوكسيماب. حددت نقطة القطع CUTOFF على أنها 10مغ/ل، وفي دراسة تحليلية أحادية المتغيرات فإن المرضى مع ارتفاع CRP كان لهم معدل بقيا OS سيء ( $P=0.036$ ) ومعدل بقيا خالية من تقدم المرض PFS سيء ( $P=0.040$ ) أكثر من المرضى مع مستويات CRP طبيعية ولكن في دراسة متعددة المتغيرات فإن CRP المصل لم يثبت أنه مشعر إنذاري مستقل إضافي لـ NCCN-IPI في تحديد معدل البقايا OS ومعدل البقايا الخالية من تقدم المرض PFS.

في دراستنا تم تحديد نقطة القطع 7مغ/ل وأظهرت النتائج أن تركيز CRP المصل قبل العلاج ارتبط بشكل مهم مع معدل بقيا OS سيء ( $P < 0.001$ ) ومعدل بقيا خالية من تقدم المرض PFS سيء ( $P=0.005$ ). وفي التحليل متعدد المتغيرات تبين أن مستويات CRP المصل قبل العلاج و IPI مشعران مستقلان وهامان إحصائياً في التنبؤ بالبقيا. وعلى الرغم من أن الدراسات الإنذارية لتركيز CRP المصل في المرضى المشخصين بلمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة في عصر الـ ريتوكسيماب قليلة، وجدت دراسات جزئية سجلت ارتباط CRP مع إنذار DLBCL قبل عصر الـ ريتوكسيماب [5,6]، أو مع أنواع مختلفة من اللمفومات اللاهودجكينية [7]. Troppan kt et al هي دراسة راجعة على 477 مريض مشخص حديثاً بلمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة في مركزين في استراليا، حددت أن ارتفاع CRP المصل هو ارتفاعه أكثر من 15مغ/ل، تم إجراء دراسة تحليلية أحادية المتغيرات وتبين أن المرضى مع ارتفاع

CRP المصل لديهم معدل بقيا ( $p < 0.001$ ) ومعدل بقيا خالية من تقدم المرض ( $p < 0.001$ ) أدنى من المرضى مع مستويات CRP طبيعية. وكذلك في تحليل متعدد المتغيرات تبين أن مستويات CRP المصل قبل العلاج هي مشعر مستقل لمعدل البقايا ( $HR=1.51, P=0.031$ ) ومعدل البقايا الخالية من تقدم المرض ( $HR=1.91, P=0.007$ ). وكانت النتائج متوافقة مع دراستنا الحالية التي أظهرت أن تركيز CRP المصل قبل العلاج هو مشعر تنبؤي مستقل للبقيا في كلتا الدراستين.

Wang et al [8] أجرى الدراسة على 156 مريض وتم تحديد نقطة قطع 20 مغ/ل وكانت النتائج متوافقة مع دراستنا. وفي دراسة Miyashita et al لم يكن ل CRP دور في التنبؤ بنقدم المرض بينما كان لها دور في التنبؤ بالبقيا [11].

إن CRP هو بروتين طور حاد مهم يستجيب إلى الالتهاب في الجسم وهو مكون رئيسي للمناعة المكتسبة. نتيجة لذلك فمن السهل فهم ظاهرة ارتفاع ال CRP التي تم اكتشافها بشكل شائع في المرضى مع الإبتان المزمن وأمراض المناعة الذاتية، وهناك العديد من الآليات الممكنة التي تم بواسطتها زيادة تركيز CRP المصل في مرضى DLBCL.

أولاً: يمكن أن يتسبب نمو الورم في حدوث الالتهاب، وهكذا يرتفع تركيز CRP المصل، الأمر الذي يعكس وجود أو تطور الورم.

ثانياً: ينتج عن التراكيز المتزايدة للانترلوكين-6 ( $IL-6$ ) بواسطة الخلايا أحادية النواة كجزء من استجابة السيتوكينات المناعية لنمو الورم وتقدم المرض في DLBCL، ويبدو أن جين CRP يتم تحريضه بشكل أساسي مع ارتفاع  $IL-6$  عند النسخ.

لا يزال السؤال عما إذا كان تركيز CRP المصل يلعب دوراً سببياً في الآلية المرضية للمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة، أو أن زيادته هو مجرد علامة بسيطة للمفوما. لاتزال العوامل التقليدية مهمة في التنبؤ بالإندار مثل المرحلة السريرية والموجودات خارج العقديّة بالإضافة للمشعرات الإنذارية العالمية مثل IPI و NCCN-IPI.

علاوة على ذلك أظهرت عدة دراسات جزيئية دور للتعبير عن PD1 و TIM-3 في الإندار. وكذلك التعبير عن EZF1 والتعبير عن NF-KB الهولي والنوي، ولكن ترتبط العلاقة الجزيئية بتكاليف عالية وإجراءات مضيعة للوقت وغير متاحة بشكل روتيني في المخابر [8].

على النقيض من ذلك فإن تركيز CRP المصل سهل التطبيق وغير مكلف في الممارسات السريرية اليومية. وبناء على ذلك فإن تركيز CRP المصل يمكن قياسه بشكل روتيني قبل العلاج للتنبؤ بالإندار في مرضى DLBCL.

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات:

- يمتلك CRP قيمة تنبؤية إنذارية هامة في لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة بالنسبة للبقيا الإجمالية والبقيا الخالية من تقدم المرض وقد ارتبط بشكل مهم مع جميع العوامل الإنذارية الموجودة في المشعر الإنذاري العالمي IPI التي تتضمن ما يلي: العمر أكثر من 60، وارتفاع LDH المصل فوق الطبيعي، والحالة الأدائية  $\leq 2$ ، إصابة أكثر من منطقة خارج عقديّة، والمرحلة السريرية III-IV.

- تعتبر نقطة القطع 7 مغ/ل للتنبؤ بالبقيا مع حساسية 82.7% ونوعية 75.4%.
  - يضاهاى CRP المشعر الإنذاري العالمي في التنبؤ بالبقيا والبقيا الخالية من تقدم المرض.
- التوصيات:**

- إجراء CRP بشكل روتيني لجميع مرضى لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة قبل العلاج واستخدامه كمشعر يفيد بالتنبؤ بمعدل البقيا والبقيا الخالية من تقدم المرض.
- إجراء دراسة مستقبلية على عينة متجانسة لتأكيد قيمة CRP في التنبؤ بإنذار DLBCL.

## Reference

- 1-Hong S, Kang YA, Cho BC, Kim DJ (2012) Elevated serum C-reactive protein as a prognostic marker in small cell lung cancer. *Yonsei Med J* 53: 111–117.
- 2-Pavlidis AN, Kalef-Ezra J, Bourantas LC, Lambrou A, Mavridis A (1993) Serum tumor markers in non-Hodgkin's lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Int J Biol Markers* 8(1): 14–20.
- 3- H.J. Adams, J.M. de Klerk, R. Fijnheer, et al., Prognostic value of anemia and C-reactive protein levels in diffuse large B-cell lymphoma, *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 15 (11) (2015) 671–679.
- 4-15] Y. Cao, Y.X. Shi, J.O. Chen, et al., Serum C-reactive protein as an important prognostic variable in patients with diffuse large B cell lymphoma, *Tumour Biol.* 33 (4) (2012) 1039–1044.
- 5-K.T. Troppan, K. Schlick, A. Deutsch, et al., C-reactive protein level is a prognostic indicator for survival and improves the predictive ability of the R-IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients, *Br. J. Cancer* 111 (1) (2014) 55–60.
- 6-M.M. Elahi, D.C. McMillan, C.S. McArdle, et al., The systemic inflammatory response predicts overall and cancer specific survival in patients with malignant lymphoma, *Med. Sci. Monit.* 11 (2) (2005) CR75–CR78.
- 7-Huang Q, Wang Z, Li Y, et al. Prognostic significance of serum C-reactive protein in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Res Clin.* 2016;28:244–247.
- 8-H.J. Adams, J.M. de Klerk, R. Fijnheer, et al., Prognostic value of anemia and C-reactive protein levels in diffuse large B-cell lymphoma, *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 15 (11) (2015) 671–679.
- 9- Y. Cao, Y.X. Shi, J.O. Chen, et al., Serum C-reactive protein as an important prognostic variable in patients with diffuse large B cell lymphoma, *Tumour Biol.* 33 (4) (2012) 1039–1044.
- 10-The systemic inflammatory response predicts overall and cancer specific survival in patients with malignant lymphoma University Department of Surgery, Royal Infirmary, Glasgow, United Kingdom 2005
- 11-Miyashita K, Tomita N, Taguri M, et al. Beta-2 microglobulin is a strong prognostic factor in patients with DLBCL receiving R-CHOP therapy. *Leukemia Res.* 2015;39:1187–1191.
- 12-Wenqiong Qin, Qiang Yuan, Jingkui Wu, Haonan Yu, Ying Wang & Qiusong Chen (2018): Prognostic value of pre-therapy C-reactive protein level in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis, *Leukemia & Lymphoma*