The Prognostic Value of Granulocytes in Patients With Hodgkin Lymphoma

Dr. Firas Hussein*
Dr. Remal Asaad**
Batoul Issa***

(Received 10 / 10 / 2023. Accepted 13 / 11 / 2023)

□ ABSTRACT □

Background: Hodgkin lymphoma has become a curable malignancy. Most of the patients can achieve complete remission. However, a lot of them may be (under or over) treated. It is important at diagnosis to determine the prognosis accurately. Inflammation biomarkers such as leukocytes, neutrophils and lymphocytes correlated with high mortality rates in solid tumors and lymphomas. ANC and NLR at diagnosis are prognostic factors for survival in solid tumors and DLBCL. ALC is an important prognostic factor in Hodgkin lymphoma.

Aim: Studying the effect of pre-treatment granulocytes count, pre-treatment neutrophils to lymphocytes ratio and the International Prognostic Score on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for 18 months in patients with Hodgkin lymphoma.

Patients and methods: A prospective study include 80 Hodgkin lymphoma patients newly diagnosed in chemotherapy department at Tishreen University Hospital during 2020-2021.Patients were subjected to routine hematological examinations. IPS was assayed. We assessed the prognostic value of ANC, NLR and IPS in patients with Hodgkin lymphoma through a study of overall survival OS, progression-free survival PFS for 18 months.

Results: The study sample included 80 patients with Hodgkin lymphoma, the high ANC associate with bad prognosis, eosinophils count and basophils count had no statistical importance for prognosis. The mean OS and PFS for 18 months were respectively 17.1 and 16.96. The OS rate was 91.3% and the PFS rate was 86.25. Patients with ANC $\geq$ 8000 had a worse OS and PFS compared to those with ANC < 8000 for 18 months with an HR of 4 and 7 respectively. Patients with NLR $\geq$ 4.3 had a worse OS and PFS compared to those with NLR < 4.3 for 18 months with an HR of 5 and 9 respectively. Patients with IPS $\geq$ 4 had a worse OS and PFS compared to those with IPS < 4 for 18 months with an HR of 16 and 7 respectively.

Conclusions: High ANC, IPS and NLR can be important prognostic factors, which correlated with bad prognosis in patients with Hodgkin lymphoma.

Keywords: Hodgkin lymphoma, neutrophils, lymphocytes, IPS, prognosis.

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

***Associate Professor in clinical Hematology, Head of Internal Medicine Department, Tishreen University Hospital, Lattakia, Syria.**

****Assistant Professor- Department of Biochemistry and Microbiollogy, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria**

*****Master student- Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria**

القيمة الإنذارية للكريات البيض المحببة لدى مرضى لمفوما هودجكن

د. فراس حسين*

د. رمال أسعد**

بتول عيسى***

(تاريخ الإيداع 10 / 10 / 2023. قبل للنشر في 13 / 11 / 2023)

□ ملخّص □

المقدمة: تعتبر لمفوما هودجكن خباثة قابلة للشفاء كما أن إنذار معظم المرضى يعتبر ممتازاً حيث أن معظمهم يحققون الهدأة التامة، لكن على الجانب الآخر العديد من المرضى معرضون لتلقي معالجة زائدة أو ناقصة وفق الاستراتيجيات العلاجية المتبعة، ومن هنا تأتي أهمية التحديد الدقيق للإنذار. ترتبط المؤشرات الالتهابية والتي تشمل الكريات البيض المعتدلات واللمفاويات مع معدلات موت عالية بالنسبة للأورام الصلبة واللمفومات. تعتبر ANC و NLR عند التشخيص عوامل إنذارية للبقيا في الأورام الصلبة و DLBCL. يعتبر ALC عامل إنذاري هام في لمفوما هودجكن.

هدف البحث: دراسة تأثير تعداد المعتدلات ونسبة المعتدلات على اللمفاويات والمشعر الانذاري العالمي على معدل البقيا الكلية للمرضى (OS) والبقيا الخالية من تطور المرض (PFS) لمدة 18 شهر من المتابعة لدى مرضى لمفوما هودجكن عند التشخيص وقبل تلقي أي علاج.

عينة المرضى وطرق الدراسة: دراسة مستقبلية شملت 80 مريض لمفوما هودجكن مشخصين حديثاً في شعبة المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي في الفترة الزمنية بين 2020-2021. أجري للمرضى دراسة دموية للحصول على قيم الكريات البيضاء المحببة أيضاً تم حساب مشعر الإنذار العالمي لكل المرضى، قمنا بتقييم القيمة الإنذارية لكل من ANC و IPS و NLRمن خلال دراسة البقيا الكلية للمرضى (OS) والبقيا الخالية من تطور المرض (PFS) بعد 18 شهر من المتابعة.

النتائج: شملت عينة الدراسة 80 مريضاً من مرضى لمفوما هودجكن في المرحلة المتقدمة، ترافق ارتفاع تعداد المعتدلات مع الإنذار السيء للمرضى في حين لم يكن هناك أهمية احصائية لتعداد الحمضات والأسسات بالنسبة للإنذار. كان متوسط البقيا الكلية OS لمدة 18 شهرا (17.1) شهراً وكان متوسط البقيا الخالية من تطور المرض لمدة 18 شهرا PFS (16.96) شهراً. كان معدل البقيا الكلية 91.3% ومعدل البقيا الخالية من تطور المرض 86.25%. بالنسبة للبقيا الكلية OS ترافق ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق (≤ 8000) بمعدل خطورة 4 مرات، وترافق ارتفاع ≤) NLR (4.3 بمعدل خطورة 5 مرات، بينما ترافق ارتفاع مشعر الإنذار العالمي بمعدل خطورة 16 مرة. أما بالنسبة للبقيا الخالية من تطور المرض ترافق ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق (≤ 8000) بمعدل خطورة 7 مرات، وترافق ارتفاع ≤) NLR (4.3 بمعدل خطورة 9 مرات، بينما ترافق ارتفاع مشعر الإنذار العالمي بمعدل خطورة 7 مرات.

الخلاصة: يعتبر ارتفاع ANC وIPS و NLR عوامل إنذارية هامة مرتبطة بانذار سيء عند مرضى لمفوما هودجكن.

الكلمات المفتاحية: لمفوما هودجكن، معتدلات، لمفاويات، المشعر الإنذاري العالمي، الإنذار

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* **أستاذ مساعد – قسم الأمراض الباطنة – كلية الطب البشري-جامعة تشرين – اللاذقية – سورية**

** **أستاذ مساعد – قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة – كلية الصيدلة – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية**

*** **طالبة دراسات عليا – قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة- كلية الصيدلة – جامعة تشرين – اللاذقية – سورية.**

مقدمة:

لمفوما هودجكن (HL) هي خباثة لمفاوية مشتقة من الخلايا البائية. تشكل حوالي 15% من جميع اللمفومات .(1) معظم المرضى يتم تشخيصهم في أعمار تتراوح بين 15 و 30عام، ويلاحظ أيضا ذرورة أخرى للحدوث لدى البالغين بأعمار فوق ال 55 (2). تصنف منظمة الصحة العالمية (WHO) لمفوما هودجكن إلى قسمين رئيسيين هما لمفوما هودجكن الكلاسيكية (cHL) ولمفوما هودجكن مع غلبة اللمفاويات ((3) (NLPHL. بدورها لمفوما هودجكن الكلاسيكية تصنف إلى أربع أقسام: التصلب العقيدي، غلبة اللمفاويات، مختلط الخلوية و قلة اللمفاويات. تملك العلاجات الحالية التي تستخدم في لمفوما هودجكن سمية هامة قد تكون قصيرة أو طويلة الامد. تعتمد المعالجة على المرحلة السريرية ومعلومات سريرية أخرى. تتألف عادة من 2 الى 8 أشواط من العلاج الكيماوي متبوعاً بالعلاج الشعاعي في بعض المرضى (مرضى المرحلة الموضعة ((4) (I, II. أكثر من 95% من المرضى بالمراحل الباكرة وحوالي 80% إلى 90% من المرضى بالمراحل المتقدمة يمكن أن يحققوا هدأة تامة ويمكن اعتبارهم شافيين بالعلاج الحديث (5). لكن هناك على الأقل 10 إلى 20% من المرضى في مختلف المراحل ممكن أن يكونوا قد تلقوا علاج أقل أو أكبر من حاجتهم(5). لذلك من الهام عند التشخيص تحديد الإنذار بدقة، هذا يسمح للأطباء بتحديد الاستراتيجية الأمثل للعلاج. يوجد العديد من التقنيات الحديثة لتحديد الإنذار والتي تشمل (6) Gene expression profiling والاختبارات النسيجية المناعية (8)(7)، لكنها مكلفة وصعبة الإنجاز. لذلك نحن بحاجة إلى عوامل إنذارية سهلة ومتوفرة بشكل واسع. أيضا إن العوامل الانذارية المستخدمة في تقييم الانذار في لمفوما هودجكن لا تاخذ بعين الاعتبار بشكل جيد الحالة المناعية للمضيف والبيئة الورمية الدقيقة والتي يمكن أن تكون متفاوتة بين المرضى الذين لديهم خصائص سريرية متشابهة. يوجد أعداد متزايدة من المعلومات المنشورة تظهر أن البيئة الدقيقة للورم، مناعة المضيف والاستجابات الالتهابية كلها تلعب دوراً هاماً في تحديد العلاج السريري ونتائج مرضى اللمفومات الخبيثة. وجد العديد من الباحثين أن تعداد اللمفاويات المطلق ALC مشعر هام لارتشاح الورم للمفاويات وهو يعكس الحالة المناعية للمضيف(9) بينما تعداد المعتدلات المطلقANC يعتبر مقياس للاستجابة الالتهابية الجهازية للخباثة (10). تعكس نسبة المعتدلات على اللمفاويات مناعة المضيف ممثلة باللمفاويات والاستجابة الالتهابية للورم ممثلة بالمعتدلات يعتبر ALC عامل إنذاري هام في لمفوما هودجكن .(9) أيضا تعتبر ANC عند التشخيص عوامل إنذارية للبقيا في الأورام الصلبة(13) (11) DLBCL (12) في المقابل لا يوجد الكثير من المعلومات حول دورها الإنذاري في لمفوما هودجكن. تعتبر نسبة المعتدلات على اللمفاويات NLR عامل إنذاري مستقل للبقيا الكلية والبقيا الخالية من النكس في أنواع مختلفة من السرطان مثل سرطان القولون والمستقيم(14) سرطان البنكرياس (15) واللمفوما البائية كبيرة الخلايا المنتشرة (.(13) (11

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

تعتبر لمفوما هودجكن خباثة قابلة للشفاء حيث أنه أكثر من 90 % من المرضى يبقون على قيد الحياة بعد متابعة تصل حتى 6 سنوات، لكن هناك نسبة من المرضى يتلقون معالجة قد تكون زائدة أو ناقصة، لذلك من الضروري إيجاد المؤشرات الأفضل لتنبؤ الإنذار وتقديم المعالجة المناسبة على أساس الخطورة وبالتالي تجنيب المرضى ذوي الخطورة المنخفضة الآثار الجانبية السمية وتخفيف حدوث الخباثات التالية للمعالجة، أما المرضى ذوي الخطورة المرتفعة يستفيدون من فعالية المعالجة المكثفة بالإضافة إلى تقليل معدل النكس. ترتبط المؤشرات الالتهابية والتي تشمل الكريات البيض المعتدلات واللمفاويات مع معدلات موت عالية بالنسبة للأورام الصلبة واللمفومات أيضاً، تعكس نسبة المعتدلات

على اللمفاويات الاستجابة المناعية والاستجابة الالتهابية الجهازية، الأمر الذي دفعنا إلى دراسة القيمة الإنذارية لهذه المشعرات عند مرضى لمفوما هودجكن حيث أنها اختبارات بسيطة غير مكلفة وسهلة الإنجاز.

أهداف البحث:

الهدف الرئيسي:

تحديد تعداد الكريات البيض المحببة لدى مرضى لمفوما هودجكن عند التشخيص وقبل تلقي أي علاج، ودراسة تأثير تعداد المحببات على معدل البقيا الكلية للمرضى (OS) والبقيا الخالية من تطور المرض (PFS) لمدة 18 شهر من المتابعة.

الأهداف الثانوية:

دراسة تأثير المشعر الإنذاري العالمي IPSعلى معدل بقيا المرضى الكلية (OS) والبقيا الخالية من تطور المرض (PFS) لمدة 18 شهر من المتابعة.

دراسة تأثير نسبة المعتدلات على اللمفاويات NLR على معدل بقيا المرضى الكلية (OS) والبقيا الخالية من تطور المرض (PFS) لمدة 18 شهر من المتابعة.

مقارنة القيمة الإنذارية للمعتدلات مع IPS و NLR فيما يخص OS, PFS.

عينة البحث:

شمل هذا البحث 80 مريضاً من مرضى لمفوما هودجكن المشخصين حديثاً بالدراسة المناعية النسيجية، وذلك قبل البدء بالمعالجة الكيمائية في شعبة المعالجة الكيميائية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة الزمنية بين حزيران 2020 ونيسان 2021.

معايير الإدخال بالدراسة:

عدم تلقي العلاج سابقاً، عدم وجود تاريخ سابق للخباثات، عدم وجود أعواز مناعية بدئية أو ثانوية، سلبية HIV.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

مرضى لديهم تشخيص واضح لأمراض قلبية أو أمراض إنتانية والتهابية، المدخنين بشدة*، الحوامل، المرضى الذين يتناولون بعض الأدوية كالكورتيزونات، تاريخ للإصابة بـHIV، المرضى الذين لديهم إنتانات مزمنة أو حادة، المصابين بالأمراض المناعية الذاتية، المرضى ذوي تاريخ سابق من الخباثات.

*يرفع التدخين تعداد كريات الدم البيضاء بنسبة قد تصل حتى 19 ٪، تم اعتبار المرضى الذين يتناولون حوالي 50 سيجارة وسطيا في اليوم على أنهم مدخنون بشدة وتم استبعادهم من الدراسة.

طرائق البحث ومواده:

تصميم الدراسة: دراسة حشدية مستقبلية (Prospective Cohort).

مكان البحث: مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية – شعبة المعالجة الكيميائية والشعاعية.

تم جمع عينات الدم الوريدي من 80 مريض مشخصين حديثاً غير معالجين سابقاً على أنابيب EDTA ثم إجراء تعداد دم كامل CBC باستخدام جهاز التعداد الخماسي Sysmex XT-1800i للحصول على تعداد كريات الدم البيضاء والصفيحات والخضاب.

تم حساب المشعر الإنذاري العالمي IPS لكل مريض اعتماداً على كل من العمر، الجنس، المرحلة السريرية للمرض، الهيموغلوبين، الألبومين، تعداد الكريات البيضاء وتعداد اللمفاويات.

تمت متابعة المرضى لمدة 18 شهراً وذلك بعد أخذ موافقتهم المستنيرة.

التحليل الإحصائي:

قمنا في هذه الدراسة بتقييم القيمة الإنذارية للكريات البيض المحببة ونسبة المعتدلات على اللمفاويات والمشعر العالمي للإنذار IPS قبل العلاج عند مرضى لمفوما هودجكن من خلال دراسة البقيا الكلية للمرضى (Overall survival (OS ومعدل البقيا الخالية من تطور المرض (Progression-free survival (PFS.

1- تمت دراسة العلاقة بين التعداد المطلق لكل من المعتدلات والحمضات والأسسات مع الإنذار.

2- المتغيرات المدروسة: شملت المتغيرات المدروسة التي تم تحليلها في هذه الدراسة: العمر(< 45، ≥ 45)، الجنس (ذكر، أنثى)، الدور السريري للمرض (I-II-III-IV)، نمط اللمفوما(NS, MC,LR,LD)، وجود أو غياب الأعراض العامة (A,B)، تعداد الدم الكامل، الخضاب (<10.5 g/dL, ≥10.5 g/dL), ESR (<50mm/h, ≥50 mm/h) وتمت دراسة الارتباط بين هذه المتغيرات وتعداد المعتدلات.

3- تم حساب البقيا الكلية للمرضى Overall survival (OS) من تاريخ التشخيص حتى تاريخ الموت أياً كان السبب أو إلى تاريخ التتبع النهائي. كما تم حساب البقيا الخالية من تطور المرض (Progression-free survival (PFS من تاريخ التشخيص حتى تاريخ ترقي المرض أو النكس أو الموت أياً كان السبب.

4- تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب تعداد المعتدلات المطلق قبل العلاج (≥ 8000 ANC, < 8000 ANC) وتمت دراسة العلاقة بين كل مجموعة مع كل من المتغيرات المدروسة و OS, PFS.

كما تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب مشعر الإنذار العالمي 4 IPS (≥ 4 IPS, < 4 IPS) وتمت دراسة العلاقة بين كل مجموعة مع ال OS,PFS. أيضا تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب نسبة المعتدلات على اللمفاويات (≥ 4.3NLR, < 4.3NLR) وتمت دراسة العلاقة بين كل مجموعة مع OS, PFS.

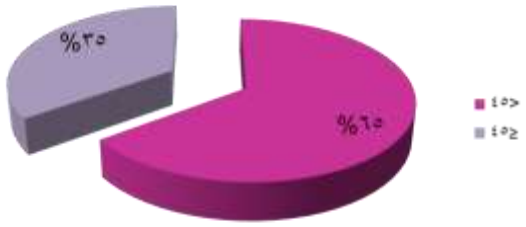
5- تم استخدام الأساليب الإحصائية التالية: إحصاء وصفي (مقاييس النزعة المركزية-التكرارات-النسب المئوية)، إحصاء استدلالي: تم إجراء اختبار Kolmogorov-Smirnov لمعرفة التوزع الطبيعي للبيانات، تم إجراء اختبار ROC Curve لتحديد القيمة العتبوية لكل من ANC, NLR، أيضا تم إجراء اختبار Mann Whitney لتحليل البيانات التي لا تتبع التوزع الطبيعي، اختبار Fishers Exact or Chi-Square لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية، تمت دراسة البقيا باستخدام اختبار Kaplan-Meier، كما تم إجراء اختبار Cox-Regression لتقدير قيمة Hazard Ratio، وكانت الفروقات عند عتبة الدلالة P-value أقل من 5% هامة إحصائياً. جميع هذه الاختبارات تمت باستخدام برنامج التحليل الاحصائي IBM SPSS Statistics (Version 26).

النتائج والمناقشة:

1- خصائص عينة الدراسة:

شملت عينة البحث 80 مريضاً (44 أنثى، 36 ذكر) من مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية المراجعين لمشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020-2021.

تراوحت أعمار المرضى بين 16 إلى 70 عام، وبلغ وسطي العمر 37 عام.



الشكل (1) توزع عينة الدراسة حسب العمر

تمت دراسة توزع عينة الدراسة حسب الدور السريري Ann–Arbor Staging الجدول (1)، نمط اللمفوما الجدول (2)، وجود الأعراض العامة الجدول (3)، قيم المشعر الإنذاري العالمي الشكل (2):

جدول (1) توزع المرضى حسب تصنيف Ann Arbor

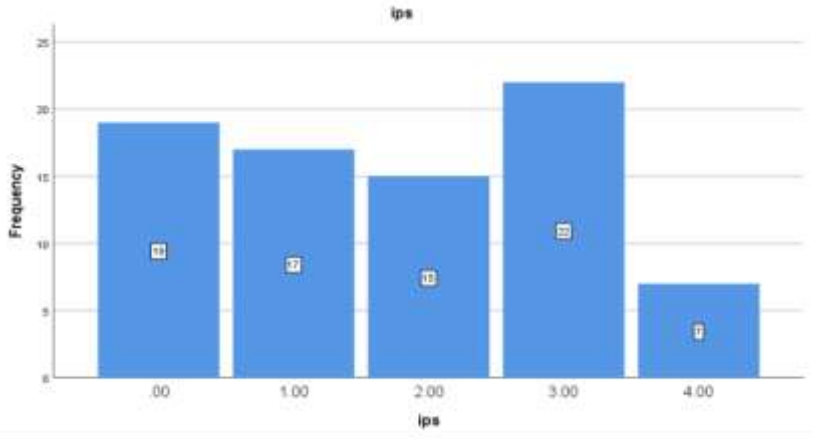
الدور السريري	N=80	%
I	7	8.8
II	35	43.8
III	26	32.5
IV	12	15

نلاحظ أن النسبة العظمى من المرضى تم تشخيصهم في الدور السريري II حيث كانت نسبتهم 43.8%، يليه الدور السريري III بنسبة 32.5%، ثم الدور السريري IV بنسبة 15%، وأخيرا الدور السريري I بنسبة 8.8%.

الجدول (2) توزع المرضى حسب النمط النسيجي:

النمط	N=80	%
تصلب عقيدي	47	58.8
مختلط الخلوية	23	28.8
غلبة اللمفاويات	6	7.5
قلة اللمفاويات	4	5

النسبة العظمى من مرضى دراستنا كان لديهم لمفوما هودجكن من نمط التصلب العقيدي وذلك بنسبة 58.8%، يلي ذلك النمط مختلط الخلوية بنسبة 28.8%، ثم نمط غلبة اللمفاويات بنسبة 7.5%، وأخيرا نمط قلة اللمفاويات بنسبة 5%.



الشكل (2) توزع عينة الدراسة حسب قيم الIPS

نلاحظ من الشكل (2) أن معظم مرضى دراستنا كان لديهم المشعر الإنذاري العالمي 3 وذلك بتكرار 22 مريض، في حين 19 مريض كان لديهم IPS=0 ، 17 مريض كان لديهم IPS=1، 15 مريض لديهم IPS=2، و7 مرضى فقط في دراستنا كان لديهم IPS=4. من الملاحظ عدم وجود أي مريض في دراستنا يمتلك قيمة IPS أكثر من 4.

الجدول (3) توزع المرضى حسب وجود الأعراض العامة لديهم:

%	N	الأعراض العامة
52	42	Yes
48	38	No

نلاحظ من الجدول أن نسبة المرضى الذين لوحظ لديهم وجود أعراض عامة (52%) تتقارب من نسبة المرضى بدون أعراض عامة (48%)،

الجدول (4) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للمعالم المخبرية ذات التوزيع المستمر:

الانحراف المعياري	المتوسط (**cell/mcL**)	المشعر
1190	10725	WBC
3429	7424	ANC
34	196	AEC
10.7	10	ABC
289	1715	ALC
43	367	PLT
2.006	4.351	NLR

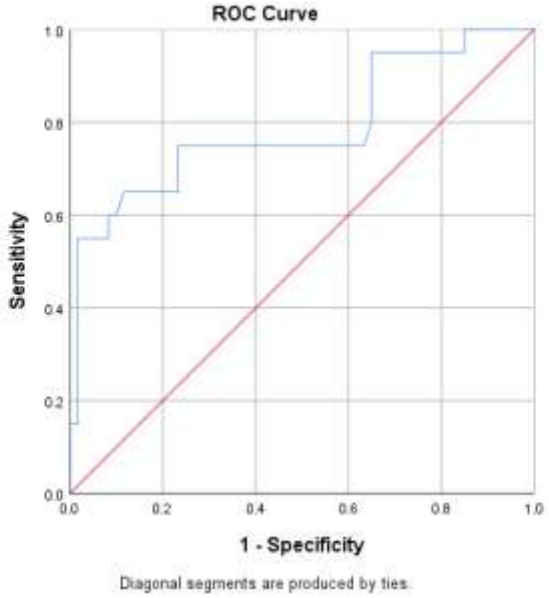
الجدول (5) توزع العينة حسب المعالم المخبرية ذات التوزيع الثنائي

المشعر		العدد	النسبة المئوية
HB	≥ 10.5 g/dl	40	50%
	<10.5 g/dl	40	50%
ESR	≥50 mm/h	38	47.5%
	<50mm/h	42	52.5%

2- تحديد القيمة العتبوية المناسبة:

لتحديد القيمة العتبوية المناسبة قمنا بدراسة العلاقة بين الإنذار والتعداد المطلق لكل من المعتدلات والحمضات والأسسات. تم تقسيم المرضى لمجموعتين: مجموعة المرضى ذوي الإنذار الجيد ومجموعة المرضى ذوي الإنذار السيء. وجدنا أن هناك فرقاً هاماً إحصائياً بين مجموعتي الإنذار الجيد والسيء بالنسبة لتعداد المعتدلات المطلق مع P-value = 0.000، في حين لا يوجد فرق هام إحصائياً بالنسبة للتعداد المطلق لكل من الحمضات والأسسات بين مجموعتي الإنذار الجيد والإنذار السيء، حيث كانت P-value = 0.219 بالنسبة للأسسات وP-value = 0.854 بالنسبة للحمضات، أي أنه ليس هناك أهمية إحصائية لتعداد الحمضات والإسسات فيما يخص الإنذار، وبالتالي سوف نركز في دراستنا على التعداد المطلق للمعتدلات فقط.

باستخدام اختبار Receiver Operating Characteristic ROC توصلنا إلى أن القيمة العتبوية المناسبة التي تفصل بشكل جيد بين المرضى ذوي الإنذار الجيد والمرضى ذوي الإنذار السيء هي ANC = 8000 cell/mcL وذلك بحساسية ونوعية جيدة كما في الشكل (3) والجدول (6):



الشكل (3) منحني ROC بالنسبة لل ANC

جدول (6) نتائج اختبار ROC بالنسبة ل ANC

المشعر	AUC	القيمة العتبوية	الحساسية	النوعية
ANC	0.788	8000	75%	77%

وبناءا على ذلك تم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين:

- مجموعة المرضى الذين لديهم تعداد معتدلات مطلق أقل من 8000 cell/mcl.
- مجموعة المرضى الذين لديهم تعداد معتدلات مطلق أكثر أويساوي 8000 cell/mcl.

3- العلاقة بين **ANC** والمشعرات المخبرية ذات التوزيع المستمر:

جدول(7) العلاقة بين ANC والمشعرات المخبرية ذات التوزيع المستمر

	ANC		P-value
	<8000	≥8000	
WBC	8590	12840	0.1
AEC	198.2	192.7	0.5
ABC	9.3	11.7	0.3
ALC	2088	1420	0.09
PLT	345	367	0.3

تمت دراسة العلاقة بين ANC وكل من WBC, AEC, ABC, ALC, PLT ، تبين عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين الANC وأي من المشعرات السابق ذكرها.

4- العلاقة بين **ANC** والمشعرات المخبرية ذات التوزيع الثنائي:

جدول (8) العلاقة بين ANC والمشعرات المخبرية ذات التوزيع الثنائي

ANC	المشعرات المدروسة			
	HGB (g/dl)		ESR (mm/h)	
	<10.5	≥10.5	<50	≥ 50
<8000	27 (67.5%)	24 (60%)	22 (52.4%)	29(76.3%)
≥8000	13(32.5%)	16 (40%)	20 (47.6%)	9(23.7%)
P- value	0.6		0.036	

تمت دراسة العلاقة ما بين الESR وتعداد المعتدلات المطلق من خلال اختبار فيشر Fisher exact، تبين وجود علاقة ذات دلالة احصائية مع (0.036=P-value)، أيضا تمت دراسة العلاقة ما بين الهيموغلوبين وتعداد المعتدلات المطلق من خلال اختبار فيشر Fisher exact، تبين عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع (0.6=P-value).

5- العلاقة بين تعداد المعتدلات المطلق والجنس:

جدول (9) العلاقة بين ANC والجنس

ANC	الجنس	
	Female	Male
<8000	24 (66.7) %	27 (61.4)%
≥8000	12 (33.3) %	17(38.6) %

تمت دراسة العلاقة ما بين الجنس وتعداد المعتدلات المطلق من خلال اختبار فيشر Fisher exact، تبين عدم وجود علاقة ذات دلالة احصائية مع (P-value=0.64).

6- العلاقة بين تعداد المعتدلات المطلق والعمر:

جدول (10) العلاقة بين ANC والعمر

ANC	العمر	
	< 45	≥45
<8000	33 (63.5%)	18 (64.3%)
≥8000	19 (36.5%)	10 (35.7%)

تمت دراسة العلاقة ما بين العمر وتعداد المعتدلات المطلق من خلال اختبار فيشر Fisher exact، تبين عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع (P-value=1).

7- العلاقة بين تعداد المعتدلات والدور السريري للمرض:

جدول (11) العلاقة بين تعداد المعتدلات والدور السريري

ANC	مرحلة المرض			
	I	II	III	IV
<8000	6 (85.7%)	29 (82.9)	11(42.3%)	5 (41.7%)
≥8000	1 (14.3%)	6 (17.1%)	15(57.7%)	7 (58.3%)

تمت دراسة العلاقة ما بين مرحلة المرض وتعداد المعتدلات المطلق من خلال اختبار فيشر Fisher exact، تبين وجود علاقة ذات دلالة احصائية مع (P-value=0.002) ومن الملاحظ أنه مع مرحلة المرض الأولى والثانية (stage I,II) كانت النسبة مرتفعة مع تعداد معتدلات مطلق أقل من 8000 وعلى العكس من ذلك مع مرحلة المرض الثالثة والرابعة (stage III,IV) كانت النسب أعلى مع تعداد معتدلات مطلق أعلى من 8000.

8- العلاقة بين تعداد المعتدلات المطلق ونمط اللمفوما:

جدول (12) العلاقة بين تعداد المعتدلات ونمط اللمفوما

ANB	نمط اللمفوما			
	تصلب عقيدي	مختلط الخلوية	غلبة اللمفاويات	قلة اللمفاويات
<8000	31(66%)	14 (60.9%)	3 (50%)	3 (75%)
≥8000	16(34%)	9 (39.1%)	3 (50%)	1 (25%)

تمت دراسة العلاقة بين نمط اللمفوما وتعداد المعتدلات المطلق من خلال اختبار فيشر، تبين عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث (P- value =0.825).

9 - العلاقة بين تعداد المعتدلات المطلق ومشعر الـ **IPS**:

جدول (13) العلاقة بين تعداد المعتدلات والIPS

ANC	IPS				
	0	1	2	3	4
<8000	11 (57.9%)	14 (82.4%)	9 (60%)	16 (72.7%)	1 (14.3%)
≥8000	8 (42.1%)	3 (17.6%)	6 (40%)	6 (27.3%)	6 (85.7%)

تمت دراسة العلاقة بين مشعر الخطورة IPS وتعداد المعتدلات المطلق من خلال اختبار فيشر، تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث (P-value=0.028) حيث نلاحظ أنه مع IPS <4 كانت النسبة مرتفعة مع تعداد معتدلات كلي أكثر من 8000، بينما مع IPS>4 كانت النسبة مرتفعة مع تعداد معتدلات كلي أقل من 8000.

10- العلاقة بين تعداد المعتدلات المطلق ووجود الأعراض العامة:

جدول (14) العلاقة بين تعداد المعتدلات ووجود الأعراض العامة

ANC	الأعراض العامة	
	YES	NO
< 8000	20 (47.6%)	31(81.5%)
≥ 8000	22 (52.4%)	7 (18.5%)

تمت دراسة العلاقة ما بين وجود الأعراض العامة وتعداد المعتدلات المطلق من خلال اختبار فيشر Fisher exact، تبين وجود علاقة ذات دلالة احصائية مع (P-value=0.019) ومن الملاحظ أنه في حال غياب الأعراض العامة كانت النسبة مرتفعة مع تعداد معتدلات مطلق أقل من 8000.

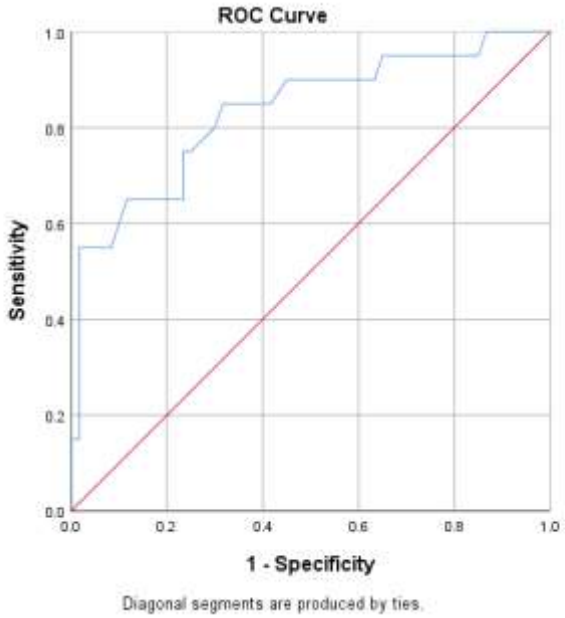
11- دراسة الأهمية الإنذارية للمشعرات المدروسة:

لدراسة الأهمية الإنذارية كان لابد من تقسيم عينة البحث إلى مجموعات وذلك بحسب المشعر الإنذاري المدروس:

1- تعداد المعتدلات المطلق: بناء على القيمة العتبوية التي تفصل بين الإنذار الجيد والسيء والتي حصلنا عليها من خلال اختبار ROC تم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين: ($ANC < 8000$, $ANC \geq 8000$.)

2- مشعر الخطورة العالمي: تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين ($IPS < 4$, $IPS \geq 4$)، وهي القيمة التي تفصل بين الإنذار الجيد والسيء حسب الأدبيات الطبية.

3- نسبة المعتدلات على اللمفاويات: حددت القيمة العتبوية التي تفصل بين المرضى ذوي الإنذار الجيد والمرضى ذوي الإنذار السيء بنفس الطريقة التي حددت فيها القيمة العتبوية لتعداد المعتدلات المطلق وتوصلنا إلى أن القيمة العتبوية المناسبة هي NLR =4.3وذلك بحساسية ونوعية جيدة. وذلك موضح في الشكل (5) والجدول(15).



الشكل (4) منحني ROC بالنسبة لل NLR

جدول (15) نتائج اختبار ROC بالنسبة ل NLR

المشعر	AUC	القيمة العتبوية	الحساسية	النوعية
NLR	0.834	4.3	85%	70%

وبالتالي تم تقسيم عينة البحث إلى مجموعتين: ($NLR < 4.3$, $NLR \geq 4.3$).

12- دراسة البقيا الكلية لعينة الدراسة (**OS**) والعلاقة مع العوامل الإنذارية:

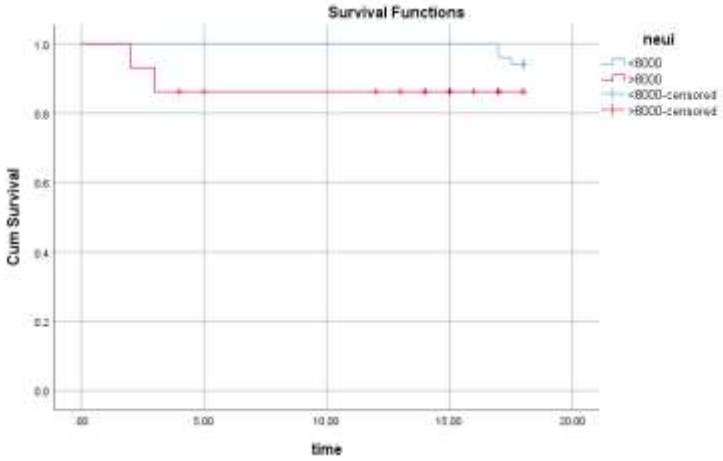
تم إجراء تحليل Univariate COX-Regression للعوامل الإنذارية المدروسة من اجل OS وحصلنا على النتائج الموضحة بالجدول (16):

جدول(16) تحليل Univariate COX–Regression للمتغيرات المدروسة من أجل OS

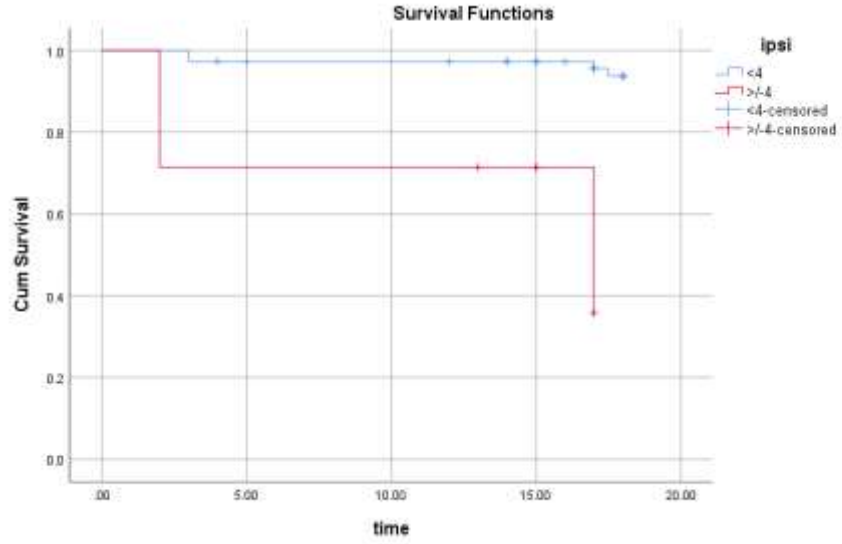
المتغير	n	HR	CI	P-value	Mean OS (months)
ANC					
< 8000	51	1			17.9
≥ 8000	29	4.69	[0.916-24.032]	0.04	15.86
IPS					
< 4	73	1			17.56
≥ 4	7	16.4	[3.200-84.606]	0.001	12.7
NLR					
< 4.3	53	1			17.9
≥ 4.3	27	5.81	[1.083-31.219]	0.03	15.7

نلاحظ وجود تأثير لكل من ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق وارتفاع قيم الIPS وارتفاع نسبة المعتدلات على اللمفاويات على معدلات البقيا الكلية بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة، حيث ترافق ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق (≥ 8000) بمعدل خطورة 4 مرات، وترافق ارتفاع NLR (≥ 4.3) بمعدل خطورة 5 مرات، بينما ترافق ارتفاع مشعر الإنذار العالمي بمعدل خطورة 16 مرة.

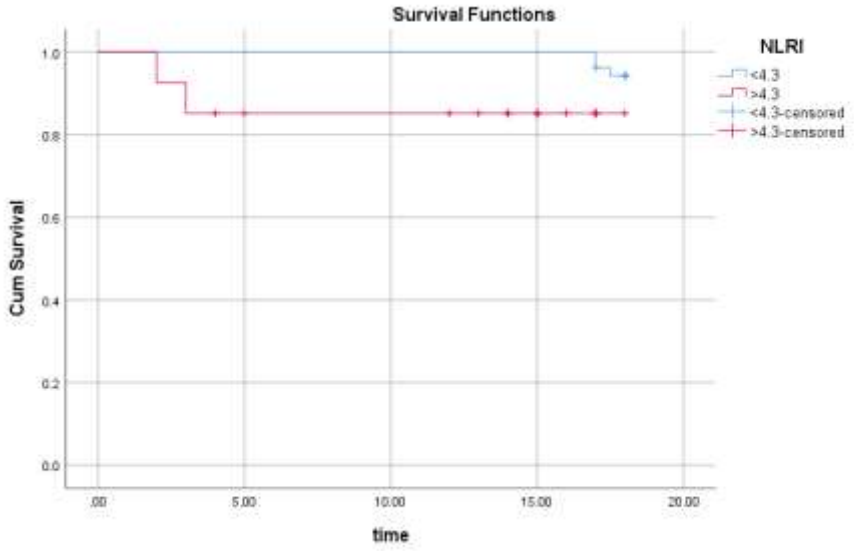
حيث توصلنا إلى أن ارتفاع نسبة المعتدلات على اللمفاويات أقوى ارتباطاً بإنذار المرضى من تعداد المعتدلات المطلق فيما يخص البقيا الكلية بدرجة خطورة 5 و4 مرات على التوالي، ويبقى المشعر العالمي للخطورة هو الأقوى ارتباطاً بدرجة خطورة تساوي 16 مرة.



الشكل(5) مخطط البقيا الكلية حسب ANC لكامل العينة



الشكل (6) مخطط البقيا الكلية حسب الIPS لكامل العينة



الشكل (7) مخطط البقيا الكلية حسب NLR لكامل العينة

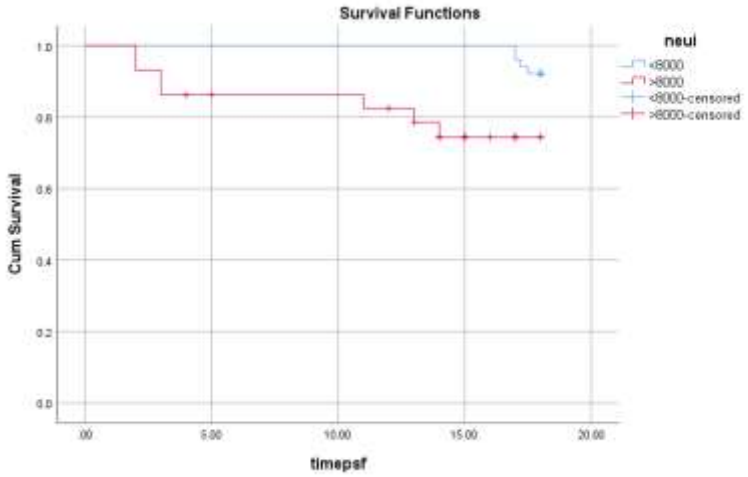
13- دراسة البقيا الخالية من تطور المرض لعينة الدراسة **(PFS)** والعلاقة مع العوامل الإنذارية:

قمنا بإجراء تحليل Univariate COX-Regression للعوامل الإنذارية المدروسة من أجل PFS وحصلنا على النتائج الموضحة بالجدول (17):

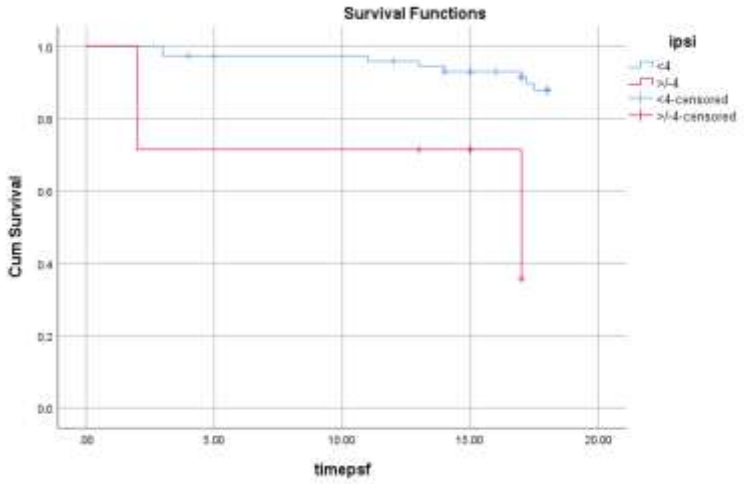
الجدول (17) تحليل Univariate cox–regression **للمتغيرات المدروسة من أجل** PFS

المتغير	N	HR	CI	P-value	Mean PFS (months)
ANC					
< 8000	51	1			17.9
≥ 8000	29	7.16	[1.829-28.082]	0.005	15.2
IPS					
< 4	73	1			17.3
≥ 4	7	7.6	[1.892-31.314]	0.004	12.7
NLR					
< 4.3	53	1			17.9
≥ 4.3	27	9.2	[2.227-38.681]	0.002	15

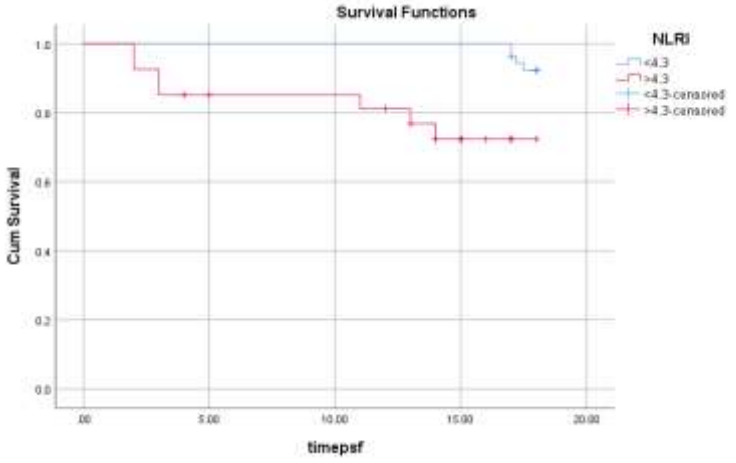
نلاحظ وجود تأثير لكل من ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق وارتفاع قيم الIPS وارتفاع نسبة المعتدلات على اللمفاويات على معدلات البقيا الخالية من النكس بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة، حيث ترافق ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق (≥ 8000) بمعدل خطورة 7 مرات، وترافق ارتفاع ≥) NLR (4.3 بمعدل خطورة 9 مرات، بينما ترافق ارتفاع مشعر الإنذار العالمي بمعدل خطورة 7 مرات.



الشكل (8) مخطط البقيا الخالية من الترقي حسب الANC لكامل العينة



الشكل (9) مخطط البقيا الخالية من الترقي حسب ال IPS لكامل العينة



الشكل (10) مخطط البقيا الخالية من الترقي حسب الNLR لكامل العينة

المناقشة:

شملت عينة البحث 80 مريضاً (44 أنثى، 36 ذكر) من مرضى لمفوما هودجكن الكلاسيكية المراجعين لمشفى تشرين الجامعي ومركز الأورام في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2020–2021. تراوحت أعمار المرضى بين 16 إلى 70 عام، وبلغ وسطي العمر 37 عام. توزعت عينة الدراسة حسب الدور السريري Ann–Arbor Staging بشكل متفاوت حيث النسبة العظمى من المرضى شخصت في الدور السريري II، يليه الدور السريري III، ثم الدور السريري IV وأخيراً الدور السريري I. معظم مرضى دراستنا كان لديهم لمفوما هودجكن من نمط التصلب العقيدي، يلي ذلك النمط مختلط الخلوية، ثم نمط غلبة اللمفاويات وأخيراً نمط قلة اللمفاويات. بلغ متوسط تعداد الكريات البيض (10725 +– 1190)، متوسط تعداد المعتدلات(7424+–3429)، متوسط تعداد الحمضات (196+–34)، متوسط تعداد الأسسسات (10+–10.7)، متوسط تعداد اللمفاويات (1715+–289) متوسط تعداد الصفيحات (367+–43). درست العلاقة

بين تعداد المعتدلات المطلق والعوامل الإنذارية في لمفوما هودجكن وتبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع كل من الدور السريري للمرض، قيم الIPS، وجود الأعراض العامة والـ ESR.

حدثت الوفاة خلال 18 شهر من المتابعة لدى 7 مرضى وبلغت نسبة البقيا الكلية لمدة 18 شهر 91.3% ومتوسط مدة البقيا OS لكامل العينة (17.1) شهرا.

قمنا بدراسة العوامل الإنذارية المرتبطة بمعدل البقيا الكلية لمدة 18 شهر لدى مرضى لمفوما هودجكن حيث درسنا تعداد المعتدلات قبل العلاج ANC ونسبة المعتدلات على اللمفاويات قبل العلاج NLR والمشعر الإنذاري العالميIPS. خلصت هذه الدراسة إلى وجود تأثير لكل من ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق وارتفاع قيم الIPS وارتفاع نسبة المعتدلات على اللمفاويات على معدلات البقيا الكلية بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة، حيث ترافق ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق (≤ 8000) بمعدل خطورة 4 مرات، وترافق ارتفاع ≤) NLR (4.3 بمعدل خطورة 5 مرات، بينما ترافق ارتفاع مشعر الإنذار العالمي بمعدل خطورة 16 مرة. أي أن ارتفاع نسبة المعتدلات على اللمفاويات أقوى ارتباطاً بإنذار المرضى من تعداد المعتدلات المطلق فيما يخص البقيا الكلية بدرجة خطورة 5 و4 مرات على التوالي، ويبقى المشعر العالمي للخطورة هو الأقوى ارتباطا بدرجة خطورة تساوي 16 مرة.

في الدراسة التي أجرتها الباحثة Hajder 2021 في صربيا وجدت علاقة هامة إحصائياً بين معدلات البقيا الكلية وكل من الIPS≥ 4 (HR =3.842,95% CI, 1.811-8.152) ، والNLR ≥ 4.3) (HR=2.575, 95% CI, 1.134-5.849).

في الدراسة التي أجراها Marcheselli 2016 في صربيا وجد أن قيم NLR > 6 أظهرت خطورة أعلى للموت مع OS (HR = 1.82 (95% CI، 1.25–2.65) ، أيضا وجد أن قيم الANC تملك قوة إنذارية ضعيفة لل (HR=1.41, 95% CI, 0.97–2.06, P =0.074)

11 مريض من عينة الدراسة لم يحققوا بقيا خالية من الترقي لمدة 18 شهر وبالتالي كان معدل PFS لمدة 18 شهر 86.25 % ومتوسط مدة البقيا الخالية من ترقي المرض لكامل العينة (16.96) شهراً. قمنا بدراسة العوامل الإنذارية المرتبطة بمعدل البقيا الخالية من تطور المرض لمدة 18 شهر لدى مرضى لمفوما هودجكن حيث درسنا تعداد المعتدلات قبل العلاج ANC ونسبة المعتدلات على اللمفاويات قبل العلاج NLR والمشعر الإنذاري العالميIPS. لوحظ وجود تأثير لكل من ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق وارتفاع قيم الIPS وارتفاع نسبة المعتدلات على اللمفاويات على معدلات البقيا الخالية من تطور المرض بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة، حيث ترافق ارتفاع تعداد المعتدلات المطلق (≤ 8000) بمعدل خطورة 7 مرات، وترافق ارتفاع ≤) NLR (4.3 بمعدل خطورة 9 مرات، بينما ترافق ارتفاع مشعر الإنذار العالمي بمعدل خطورة 7 مرات.

وجد الباحث Marcheselli 2016 صربيا أن NLR > 6 ترافقت مع خطورة أكبر لتطور المرض مع 95%) HR= 1.65 CI,1.25-2.18) بينما كانت القيمة الإنذارية للANC ضعيفة مع ((HR=1.34, 95% CI, 1.01-1.77, P=0.041

يعود السبب وراء علاقة الANC والإنذار إلى أن المعتدلات الطبيعية تكبح تفعيل الخلايا التائية T– cells، أيضاً المعتدلات المنشطة تزيد مستوى ال arginase–1، والذي يقود بدوره إلى كبح الخلايا التائية. بالإضافة للمساهمة بالكبح المناعي للخلايا التائية تظهر المعتدلات خصائص تدعم الأورام مثل تعزيز، تحفيز، تكاثر وهجرة الخلايا الورمية عبر تفعيل سبل الإشارة. بدوره يعتبر تعداد اللمفاويات مشعراً للحالة المناعية للمضيف ومن هنا تاتي أهمية نسبة

المعتدلات على اللمفاويات حيث أنها تجمع كلا المشعرين في مشعر واحد، يعبر هذا المشعر عن مناعة المضيف (اللمفاويات) والاستجابات الالتهابية (المعتدلات) وبذلك يعكس الإنذار بشكل جيد.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- يمتلك ANC و NLR أهمية إنذارية في لمفوما هودجكن ويترافق ارتفاعه مع معدلات بقيا كلية وبقيا خالية من النكس أقل.
- القيمة الإنذارية لـ NLR أكثر دلالة من القيمة الإنذارية لـ ANC فيما يخص الOS, PFS، وهذا يعود لكونه يدمج بين عاملي المناعة والاستجابة الالتهابية.
- القيمة الإنذارية لـ IPS أكثر دلالة من القيمة الإنذارية لـ ANC و الـ NLR فيما يخص البقيا الكلية.
- القيمة الإنذارية لـ NLR أكثر دلالة من القيمة الإنذارية لـ ANC وIPS فيما يخص البقيا الخالية من النكس.

التوصيات:

- اعتماد NLR كمشعر إنذاري في لمفوما هودجكن، كونه من الفحوص الروتينة البسيطة وغير المكلفة.
- الاستمرار في اعتماد IPS كمشعر إنذاري في لمفوما هودجكن.
- إجراء دراسات مع مدة تتبع أطول حتى 5 سنوات أو أكثر لربط قيم ANC و NLR مع البقيا بشكل أكثر دقة.
- متابعة الدراسات والبحث عن مشعرات أخرى بسيطة وتمتلك في الوقت نفسة قيمة إنذارية عالية.

Reference

1- Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E, Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological malignancy research network. Br J Cancer. 2015;112:1575-84.

2- Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. Baillieres Clin Haematol. 1996;9(3):401-416.

3- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R ,et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2016;127(20):2375-2390. Doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.

4- Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutching M, Ladetto M. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25:11170-5

5- Diehl V, Hematology: are macrophages the bad guys in Hodgkin lymphoma? Nat Rev Clin Oncol. 2010;7:301-2.

6- Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;362:875-85.

7- Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Vassilakopoulos TP, Viviani S, Bonfante V, Nadali G, et al. BCL-2 expression in Hodgkin and reed-Sternberg cells of classical Hodgkin disease predicts a poorer prognosis in patients treated with ABVD or equivalent regimens. Blood. 2002;100:3935-41

8- Kelley TW, Pohlman B, Elson P, His ED. The ratio of FOXP3+ regulatory T cells to granzyme B+ cytotoxic T/NK cells predicts prognosis in classical Hodgkin lymphoma and is independent of bcl-2 and MAL expression. Am J Clin Pathol. 2007;128:958-65.
9- Seshadri T, Pintilie M, Keating A, Crump M, Kuruvilla J. The relationship between absolute lymphocyte count with PFS in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing autologous hematopoietic cell transplant. Bone Marrow Transplant. 2008;42(1):29-34.
10- Troppan K, Deutsch A, Gerger A, et al. The derived neutrophil to lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Br J Cancer. 2014;110(2):369-374.
11- Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, Tamura K, Takamatsu Y. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2015;41(10):971-978.
12- Porrata LF, Ristow K, Habermann T, Inwards DJ, Micallef IN, Markovic SN. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. Am J Hematol. 2010;85(11):896-899.
13- Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as aprognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol. 2005: 91:181-84.
14- Zhang DS, Wang DS, Wang ZQ, et al. Comparison of the prognostic values of various inflammation based factors in patients with pancreatic cancer. Med Oncol. 2012: 29:3092-3100.
15- Hajder J, Stanisavljevic N, Marisavljevic D, Markovic O, Zivkovic R, Jurisic V. Neutrophil to Lymphocyte Ratio predicts overall survival in newly diagnosed Hodgkin lymphoma patients-single centre experience. Clin Hematol Res. 2021;4(1):47-54.
16- Marcheselli R, Bari A, Tadmor T, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis is an independent prognostic factor in patients with nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: results of a large multicentre study involving 990 patients, Hematological Oncology. 2017;35:561-566.