مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (35) العدد (4) 2013
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (35) No. (4) 2013

تقييم الإنذار لداء هودجكن بعد المعالجة الكيماوية باستخدام الغاليوم المشع67

الدكتور حمزة شبيب*

(تاريخ الإيداع 1 / 8 / 2013. قُبِل للنشر في 11 / 11 /2013)

□ ملخّص □

تم استقصاء 41 مريضاً بداء هودجكن بواسطة التصوير الومضاني بالغاليوم المشع 67 قبل وبعد المعالجة الكيماوية. خضع جميع المرضى في نفس الوقت للتصوير الطبقي المحوري. تم متابعة المرضى خلال 28–60 شهراً وبمتوسط 40 شهراً. قسم المرضى إلى مجموعتين بناء على إيجابية أو سلبية الفحص بالغاليوم المشع بعد المعالجة الكيماوية: كان الفحص سلبياً في 32 مريضاً و إيجابياً في تسعة مرضى. عاود أو انتكس المرض في 18،7% من المرضى السلبيي الفحص بالغاليوم وبقي منهم 93،8% أحياء حتى نهاية فترة المتابعة، بينما كانت نسبة معاودة أو انتكاس المرض 88،8% في المرضى الإيجابيي الفحص بالغاليوم، وبقي منهم 77،7 % أحياء حتى نهاية فترة المتابعة. كان هناك اختلاف إحصائي جوهري في معدل الحياة الإجمالي بين كلا المجموعتين *(P=0.0041)*. لوحظ أيضاً تمايز إحصائي مهم بين المجموعتين من حيث الحياة الخالية من المرض (P<0.001). كان الخطر النسبي للموت في مجموعة مرضى الغاليوم الإيجابي 4،3 ضعفاً عما هي عليه في أولئك السلبيي الفحص بالغاليوم، بينما ازداد الخطر النسبي من النكس في مجموعة مرضى الغاليوم الإيجابيي إلى 12 ضعفاً عما هي عليه في مجموعة المرضى السلبيي الفحص بالغاليوم. كانت القيمة المتوقعة الإيجابية والسلبية لمعاودة المرض هي 89% و 81% على التوالي.

الكلمات المفتاحية: داء هودجكن، التصوير الومضاني بالغاليوم المشع ^{67}Ga ، التصوير الطبقي المحوري

* أستاذ مساعد– قسم الأورام– كلية الطب– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (35) العدد (4) 2013
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (35) No. (4) 2013

Prognostic Evaluation of Hodgkin's Disease after Chemotherapy Using Gallium-67 Scintigraphy

Dr. Hamzeh Chebib*

(Received 1 / 8 / 2013. Accepted 11 / 11 / 2013)

□ ABSTRACT □

Forty one patients with Hodgkin's disease (HD) were investigated with 67Ga Scintigraphy before and after the completion of chemotherapy. At the same time, all patients underwent computer tomography (CT) scans. Patients were followed up for 28-60 months (average 40 months). Patients were divided into groups according to the positivity or negativity of the gallium scan after chemotherapy: 32 patients had negative gallium scans, and 9 patients had positive gallium scans. In the gallium–negative group, 18.7% of the patients relapsed and 93.8% were alive at the end of the follow-up. In the gallium positive-group, 88.8% of the patients had recurrent disease and 77.7% were alive after intensive chemotherapy. There was a statistically significant difference in the overall survival between patients with positive gallium results and patients with negative gallium results (P= 0.0041). The disease-free survival differed significantly between patients with positive gallium scan and patients with negative gallium scan at the end of chemotherapy ($P< 0.001$). The relative risk of death was 4.3 and the relative risk of relapse was 12 for patients with positive gallium scans, in comparison to those with negative gallium scans. The positive and negative predictive value for predicting relapse was 89% and 81% respectively.

Keywords: Hodgkin disease, 67Ga Scan, CT Scan

***Associate Professor, Department Of Oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.**

مقدمة:

يلعب التصوير الومضاني بالغاليوم المشع 67 دوراً مهماً في كشف وانتشار الأورام اللمفاوية قبل المعالجة إضافة لدوره الأهم في متابعة المرضى بعد تلقيهم المعالجة الكيماوية لتقييم نتائج المعالجة سلباً أم إيجاباً من حيث عدد وكثافة وانتشار الآفات الموجودة وبالتالي إنذار المرض [1, 2, 3, 4]. صدر أول تقرير عام 1969 عن إدوارد وهايس (Hayes and Edwards) حول التثبيت المرضي للغاليوم المشع في داء هودجكن [5]. إن آلية توضع الغاليوم المشع في الأورام اللمفاوية يعكس عملية استقلابية فعالة حيث يعتمد على التقاطه من قبل مستقبلات الترانسفرين في الخلايا اللمفاوية وهو مايميزه عن وسائل التشخيص التشريحية الشعاعية الأخرى [6, 7]. تلعب المعالجة الكيماوية دوراً فعالاً في إحداث هجوع كامل وإطالة الحياة في مرضى الأورام اللمفاوية بداء هودجكن، ولكن لسوء الحظ لايزال يموت 20–30% من المرضى نتيجة تفاقم الحالة المرضية [8]. إن تقييم نتائج المعالجة مهم ولكنه صعب، خصوصاً في المرضى الذين يكتشف عندهم بقايا نسيجية غير طبيعية بواسطة الوسائل التشخيصية التشريحية. يبقى لدى معظم المرضى عقابيل تليفية ولكن البعض يشكو من آفات فعالة بعد المعالجة [8]. يوفر التصوير الطبقي المحوري معلومات عن حجم وانتشار الآفات ولكنه غير قادر على التمييز بين العقابيل التليفية والمرض الفعال. يلتقط الغاليوم 67 المشع في الخلايا اللمفاوية بارتباطه بمستقبلات الترانسفرين وفي البقايا الورمية الحية بعد المعالجة ولكنه لايلتقط إطلاقاً في النسج المتليفة او المتنخرة ولذلك يمكن استخدامه كمؤشر على نشاط وحيوية الورم والتمييز بين التليف أو التنخر نتيجة المعالجة وبين البقايا أو نكس المرض [6, 7, 9]. بما أن درجة انتشار المرض تعطي تقييماً عالياً للإنذار وتقرر طريقة المعالجة الواجب تطبيقها، فإن تحديد درجة انتشار الورم تعدّ أحد العوامل المهمة في تدبير الأورام اللمفاوية. تعدّ حساسية الغاليوم جيدة قبل بدء المعالجة في الأورام الهودجكينية [10, 11, 12] وفي الأورام اللاهودجكينية [8, 13].

أهمية البحث وأهدافه:

1–تقييم الأهمية السريرية للتصوير الومضاني بالغاليوم في مرضى داء هودجكن قبل وبعد المعالجة الكيماوية ودوره في تحديد الإنذار ومدة حياة المريض.

2–أهمية الغاليوم في تمييز النسيج المتليف من الناكس أو البقايا الورمية بعد المعالجة المناسبة

3–اعتماد الغاليوم المشع وحالياً الـ PET.CT Scan كاختبار لاغنى عنه في تحديد الدور السريري قبل المعالجة وتحديد الاستجابة العلاجية بعد المعالجة

طرائق البحث ومواده:

المرضى:

تمت دراسة ومتابعة علاج 41 مريضاً بداء هودجكن، 29 ذكوراً و 12 إناثاً، وتراوحت أعمارهم بين 29 و65 سنة بمتوسط 55 سنة) في مستشفى الملك عبد العزيز التخصصي الجامعي بالطائف (تشخيص ومتابعة) ومستشفى الأورام بجدة (علاج كيماوي وشعاعي أحياناً) –المملكة العربية السعودية في الفترة بين آذار 2008 و كانون أول 2012. تم التصوير الومضاني بالغاليوم المشع لكامل الجسم قبل المعالجة وبعد المعالجة.

طرق البحث:

1-التصوير الومضاني بالغاليوم المشع:

تم تصوير المرضى بعد 48، 72 و96 و120 ساعة (حسب الحاجة) من الحقن الوريدي لـ 5 ملي كوري من سترات الغاليوم المشع 67 (185 ميغا بيكوريل) (إنتاج مستشفى الملك فيصل التخصصي بالرياض –وحدة الأبحاث) باستخدام الكاميرا الغامية ثنائية الكاشف من نوع صوفا الفرنسية (SOPHA, DST-XL) ومسدد متوازي الثقوب متوسط الطاقة وعالي الحساسية وباستخدام نافذة طاقة +-20% لثلاثة أنواع من ذرى طاقة الإشعاعات الغامية التي يطلقها الغاليوم وهي 93، 184 و300 كيلو إلكترون فولط. تم تصوير كامل الجسم من الناحيتين الأمامية والخلفية وبسرعة مسح من 10سم/دقيقة. تم تحديد الآفات الورمية بشكل بؤري أو منتشر بشكل لا يتوافق مع التوزع الطبيعي للغاليوم في الجسم.

تم التصوير الطبقي المحوري لتحديد حجم الآفات وتحديد موضعها التشريحي قبل وبعد المعالجة. تم التشخيص النهائي بالخزعة النسيجية.

2-معايير الاستجابة للعلاج:

عدّ المرض في حالة هجوع تام (هـ. ت) بعد المعالجة إذا تراجعت جميع الآفات الشعاعية والأعراض السريرية [14]. بينما عدّ المرضى في حالة هجوع جزئي (هـ. ج) في حال تراجع حجم الآفة المشاهدة بالتصوير الطبقي المحوري إلى حوالي 50%. بينما حدد الهجوع غير المؤكد (هـ. غ. م) في حال وجود بقايا مرضية ولكن دون تفاقم الحالة. تم تحديد نكس المرض بناء على المعايير الشعاعية والسريرية. استخدم التصوير الطبقي المحوري لتحديد النكس أو تفاقم الحالة المرضية بناء على ظهور آفة جديدة غير موجودة مسبقاً (قبل المعالجة) أو بازدياد حجم الآفة الموجودة مسبقاً. بالنسبة للتصوير الومضاني بالغاليوم المشع، اعتبر أن الفحص إيجابي عند استمرار التثبيت في مكان الآفة الموجودة قبل المعالجة أو التثبيت غير الطبيعي في أماكن جديدة.

3-إحصائياً: تم حساب احتمالات الحياة الإجمالي والبقاء الخالي من المرض لكل المرضى وذلك بدءاً من تاريخ التشخيص. تم تسجيل الموت المتعلق بالمرض مع ملاحظة المرضى الآخرين عند المتابعة الأخيرة. تم حساب البقاء مع الشفاء من المرض منذ بدء التشخيص، بينما تم حساب النكس مع ملاحظة المرضى الآخرين عند المتابعة الأخيرة أو عند الموت. تم حساب معدلات البقاء بمجال ثقة من 95% (Confidence Interval:CI) وحساب الخطر النسبي (Relative Risk) من الموت في المرضى الإيجابيي الغاليوم مقابل السلبيي الفحص بالغاليوم ومن ثم الخطر النسبي من معاودة المرض في المرضى الإيجابيي الغاليوم مقابل أولئك السلبيي فحص الغاليوم.

النتائج والمناقشة:

النتائج

تمت متابعة الـ41 مريضاً خلال فترة تراوحت بين 28-60 شهراً. تضمنت المعالجة الكيماوية برنامج ABVD لـ 32 مريضاً وبرامج معالجة كيماوية أخرى لـ 9 مرضى. وجدت الأعراض السريرية لدى 23 مريضاً (ع) وكانت غائبة لدى 18 منهم (غ). حددت درجة تطور المرض على الشكل الآتي: درجة أولى (Stage I) مريضين ، درجة ثانية عند 23 مريضاً (Stage II)، درجة ثالثة 9 مرضى (Stage III) و 7 مرضى درجة رابعة (Stage IV). تم التصنيف النسيجي كالآتي: التصلب العقيدي في 31 مريضاً، مختلط الخلايا في 9 مرضى وسيطرة الخلايا اللمفاوية

في مريض واحد. تم في بعض المرضى الذين حصل لديهم نكس إعطاء علاج شعاعي وبخاصة لمناطق العنق، الذقن والعقد الإبطية (الجدول 1 يبين الخصائص المرضية المختلفة في جميع المرضى). في نهاية المعالجة، أظهر جميع المرضى تراجعاً في حجم الآفات الورمية لأكثر من 50% كما شوهدت بالتصوير الطبقي المحوري، بينما كان التصوير الومضاني سلبياً عند 32 مريضاً (المجموعة الأولى) وإيجابياً لدى 9 مرضى (المجموعة الثانية). بيانات التصوير الومضاني بالغاليوم المشع موجودة في الجدول 2.

الجدول 1: ميزات المريض عند تشخيص الحالة. تم تصنيف المرضى
في العمود الثالث والرابع بناء على نتائج التصوير الومضاني بالغاليوم المشع 67 بعد المعالجة الكيماوية

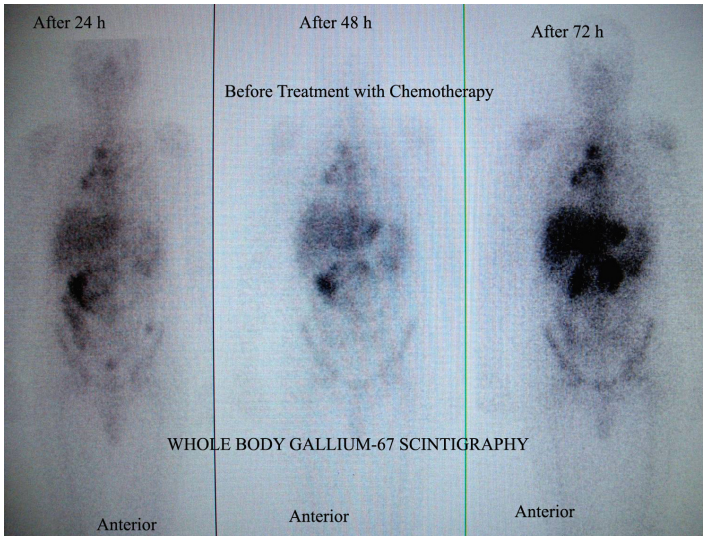
	كل المرضى	المجموعة الأولى (التصوير بالغاليوم سلبي)	المجموعة الثانية (التصوير بالغاليوم إيجابي)
المرضى	41	32	9
الجنس	29ذكور و 12 إناث	22ذكور و 10 إناث	7ذكور و 2 إناث
متوسط العمر (سنوات)	55 (29–65)	52 (38–65)	45 (29–52)
درجة تطور اللمفوما (Staging) والأعراض السريرية			
Stage I	2	2غ*	–
Stage II	23	19:(10غ)، (9 ع)**	4 : (2)غ، (2 ع)
Stage III	9	6: (2غ)، (4 ع)	3 :(1غ)، (2 ع)
Stage IV	7	5 : (1غ)،(4 ع)	2: 2ع
التصنيف النسيجي Histology			
التصلب العقيدي	31	26	5
النموذج المختلط	9	6	3
سيطرة الخلايا اللمفاوية	1	1	–

***: غ: لايوجد أعراض سريرية، ع**: ترافق المرض بأعراض سريرية (عند التشخيص)**

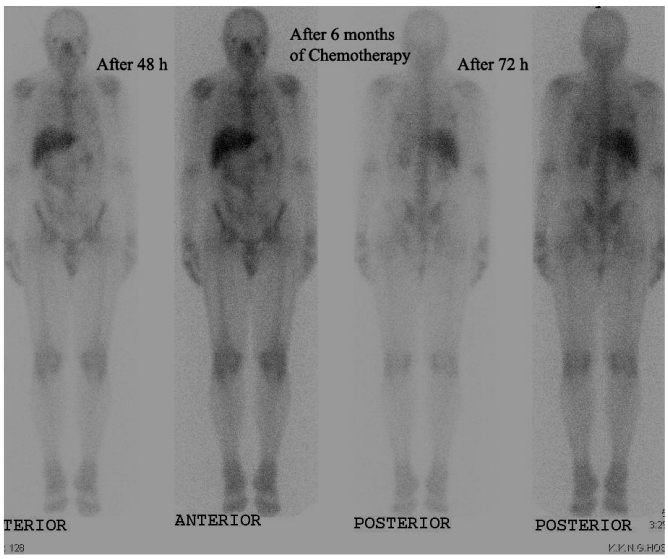
المجموعة الأولى (فحص غاليوم سلبي)

أظهر 32 مريضاً في المجموعة الأولى هجوعاً بناء على غياب الأعراض السريرية وتراجع الكتلة الورمية لأكثر من 50% بالتصوير الطبقي المحوري. استمر الهجوع التام (الشكل 1) في **7** (21,9 %) مرضى حيث أظهروا غياباً تاماً للآفات على التصوير الطبقي المحوري، أما الـ 25 (78,1%) الآخرين من نفس المجموعة الذين أظهروا أيضاً تصويراً ومضانياً سلبياً ونوعاً من الهجوع الجزئي أو غير المؤكد فقد استمر الهجوع خلال فترة المتابعة الممتدة بين **28** و **48** شهراً بمتوسط 31 شهراً. حصل نكس عند 6 منهم: 4 مرضى بآفات فوق ومريضين بآفات تحت الحجاب الحاجز وواحد من هؤلاء المرضى ظهر لديه معاودة المرض لكتلة متبقية في المنصف قبل إعطاء المعالجة الشعاعية وأعطيت المعالجة الشعاعية للمرضى الآخرين فوق الحجاب الحاجز. استمرت معاودة المرض في مريض بعقد لمفاوية بطنية ولم يخضع للمعالجة الشعاعية. حصلت معاودة المرض في مريض بدون وجود آثار لكتلة متبقية بعد العلاج، وفي الـ 6 مرضى المصابين بمعاودة المرض، مريض واحد عانى من انتكاس (كتلة متبقية) وأظهر الـ5 الآخرين آفات جديدة لم تكن موجودة قبل المعالجة. حصل الانتكاس في أربع مرضى خلال العام الأول وبعد أكثر من عام (بمتوسط 15 شهراً) في المريضين الآخرين. 2 من أصل الـ 32 مريضاً (6,2 %) توفوا نتيجة تفاقم المرض خلال فترة المتابعة و 30 (93,8%) بقوا أحياء حتى نهاية فترة المتابعة. كان هناك نتائج سلبية كاذبة بالغاليوم المشع في 4 مرضى عاودهم الانتكاس تحت الحجاب الحاجز وبمعدل (12.5%). كانت الحساسية (Sensitivity) والنوعية (Specificity) للفحص بالغاليوم المشع المتعلقة بانتكاس المرض 57% و 96% على التوالي، وكانت القيمة المتوقعة الإيجابية لمعاودة المرض (Positive Predictive Value) والسلبية (Negative Predictive Value) 89% و81% على التوالي.

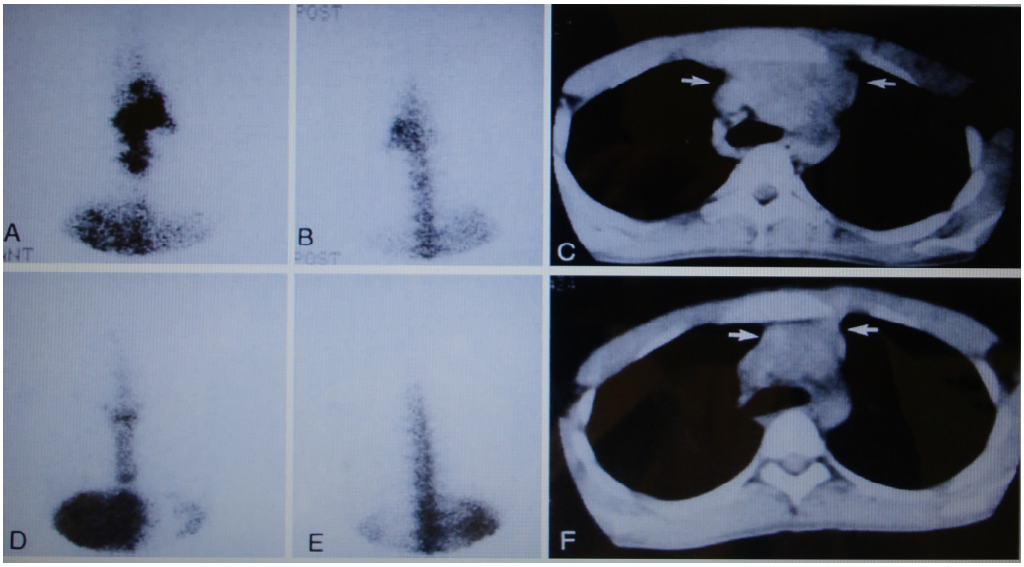
أظهر 9 مرضى من هذه المجموعة تثبيتاً منتشراً متوسط الشدة للغاليوم المشع في الرئة. في 3 منهم ظهرت أعراض رئوية سريرية و في 6 ظهرت تبدلات مرضية على التصوير الطبقي المحوري. التثبيت في الرئة يعزى لسمية المعالجة الكيماوية ولم يعتبر انتكاساً لعدم وجود أورام لمفاوية ثابتة في الرئة. ظهرت كتل مرضية في منطقة الورم على التصوير الطبقي المحوري في 7 مرضى بعد 6 أشهر من المعالجة الكيماوية ولكن تبين عدم مشاهدتها لدى فحصها بالغاليوم المشع مما يشير إلى اعتبار هذه الآفات عدّت تليفات غير حية (أي لايوجد نكس أو تشكل ورمي جديد) وقد أثبت التشريح المرضي ذلك في 5 من هؤلاء المرضى (الشكل 2).



الشكل 1-1: التصوير الومضاني لكامل الجسم من الناحية الأمامية والخلفية في مريض بداء هودجكن بعد 24، 48 و72 ساعة من حقن الغاليوم المشع67. تظهر الصور الومضانية تثبيتاً مرضياً للغاليوم المشع في المنصف وفي العقد اللمفاوية البطنية.



الشكل 1-2: التصوير الومضاني بالغاليوم المشع لنفس المريض السابق بعد 6 أشهر من المعالجة الكيماوية يظهر غياب التثبيت المرضي للغاليوم المشع في المناطق المكتشفة سابقاً مع غياب كامل الأعراض السريرية.



الشكل 2: التصوير الومضاني بالغاليوم المشع والتصوير الطبقي المحوري في مريض مصاب باللمفوما.

تمثل الصور العلوية يساراً (A, B) صورة الغاليوم المشع من الناحية الأمامية والخلفية والذي يظهر ورماً منصفياً كبيراً يشاهد أيضاً على التصوير الطبقي المحوري(C) عند تشخيص الورم أي قبل المعالجة الكيماوية. يشاهد بعد المعالجة الكيماوية (الصور السفلية) انحسار الورم على صورة الغاليوم المشع (D, E) بينما يلاحظ استمراراً للورم على الصورة الطبقية المحورية (F).

الجدول 2: يبين الجدول مدى الاستجابة للمعالجة الكيماوية والشعاعية ونسب الانتكاس والموت ومقارنتها بنتيجة التصوير الومضاني

المتغير (Variable)	المجموعة الأولى (تصويرغاليوم سلبي)	المجموعة الثانية(تصوير غاليوم إيجابي)
عدد المرضى	32	9
الاستجابة		
(هـ. ت)	7 (21, 9%)	1 (11, 1%)
(هـ. ج ، هـ. غ . م)	25 (78, 1%)	8 (88, 9%)
الانتكاس		
(هـ. ت)	1/7 (14, 3%)	1/1 (100%)
(هـ. ج، هـ.غ . م)	5/25 (20%)	7/8 (87, 5%)
متوسط فترة المتابعة (أشهر)	31 (28-42)	45 (30-48)
المرضى الخاليين من المرض بدون نكس	26 (81, 3%)	1(11, 1%)
الأحياء	30 (93, 8%)	7 (77, 8%)
الأموات	2 (6, 2%)	2 (22, 2%)

المجموعة الثانية (فحص غاليوم إيجابي):

أظهر مرضى هذه المجموعة التسعة فحصاً ومضانياً إيجابياً (تثبيت الغاليوم في آفات موجودة قبل المعالجة أو آفات جديدة لم تكن موجودة مسبقاً) على الرغم من تراجع حجم الكتلة الورمية لأكثر من 50%. كان التراجع تاماً عند مريض واحد من هذه المجموعة (هـ. ت). وكان متوسط فترة المتابعة في هؤلاء المرضى 45 شهراً (30–48). سجلت نتيجة إيجابية كاذبة بالغاليوم المشع في مريضين أحدهما عمره 30 سنة حيث أظهر استمرار التثبيت غير الطبيعي بالغاليوم المشع في العقد اللمفاوية الإبطية ثم تبين بعد الخزعة أن السبب يعود لإصابة المريض سابقاً بداء المقوسات (Toxoplasmosis). أما الثاني فظهر لديه تثبيت في منطقة الصدر وغير مصابة سابقاً، وتبين فيما بعد (التصوير الطبقي المحوري) أن هذا التثبيت يعود للتضخم الخفيف المتجانس في غدة التيموس. بقي هذان المريضين بدون مرض طيلة فترة المتابعة التي امتدت 45 شهراً. أظهر 8 /9 (88،8%) انتكاساً خلال فترة المتابعة بين 7–16 شهراً (متوسط 8 أشهر). خضع 6 من المرضى الثمانية لمعالجة شعاعية قبل الانتكاس. غابت الكتل المرضية من أحد هؤلاء المرضى ولكن ظهر معاودة للمرض من جديد فوق الحجاب الحاجز(مكان جديد). عاود المرض في 3 مرضى وظهرت آفات جديدة في اثنين منهم. توفى اثنان من المرضى (22،2%) وأظهر السبعة الباقون معاودة للمرض مع اكتشاف آفات جديدة على الرغم من البرنامج المكثف للمعالجة الكيماوية0 كان الفحص الومضاني دقيقاً في 7 مرضى بينما سجل نتيجة إيجابية كاذبة في مريضين (22،2%).

أثبت التحليل الإحصائي أن هناك ترابطاً إحصائياً هاماً بين نتائج الفحص الومضاني السلبي بالغاليوم المشع وبين مدة حياة مجموع المرضى. كان معدل الحياة الإجمالي 93،8% (مجال الثقة: 85،6– 98،6) لـ 32 مريضاً (غاليوم سلبي) مقابل 77،7% (مجال الثقة: 43،9–94،6) في 9 مرضى من مجموعة الفحص الإيجابي بالغاليوم (P= 0.0042). كان الخطر النسبي من الموت في المرضى الإيجابيي الغاليوم مقابل أولئك السلبيي الفحص بالغاليوم 4،3 أي أن الخطر من الموت في مجموعة المرضى الأيجابيي الفحص بالغاليوم بعد المعالجة 4،3 ضعف عما هي عليه في المرضى السلبيي الفحص بعد المعالجة. كان هناك أيضاً ترابط إحصائي هام بين نتائج فحص الغاليوم وبين الحياة الخالية من المرض حيث لوحظ خلال أربع سنوات من متابعة المرض أن 81% خاليين من المرض(مجال الثقة: 68،9–91،2) من مرضى السلبيي الفحص بالغاليوم مقابل 11،1% من المرضى الإيجابيي الفحص بالغاليوم المشع (P=0.0001). كان الخطر النسبي من معاودة المرض في المرضى الإيجابيي الفحص بالغاليوم المشع مقابل أولئك السلبيي الفحص بالغاليوم المشع 12 ضعفاً.

المناقشة:

طرأ تحسن كبير في العقود الأخيرة على إنذار مرضى بداء هودجكن حيث وصلت نسب الحياة الخالية من المرض أو الشفاء التام ما يقارب الـ 80% بعد التطبيق الناجح للمعالجة الكيماوية والشعاعية [15]. يتثبت الغاليوم المشع في الأنسجة الحية ولكن ليس في الأنسجة المتنخرة أو المتليفة [6, 7, 9]. وبناء عليه، يمكن تمييز النسيج الحي (عقابيل ورمية) من المتليف (نجاح المعالجة) باستخدام الغاليوم المشع. ليس باستطاعة التصوير الطبقي المحوري أن يميز العقابيل المكتشفة على أنها كتلة حية نتيجة لنكس الورم أو نمو كتلة جديدة وبين التليف أو التنخر الذي يحل محل النسيج الورمي بعد المعالجة الكيماوية او الكيماوية الشعاعية [16، 17، 18]. أثبت التشريح المرضي في 5 من مرضانا الذين ظهرت لديهم عقابيل أو بقايا على التصوير الطبقي المحوري بعد المعالجة الكيماوية على أنها تليفات

وليست عقابيل حية وهي في نفس الوقت لم تشاهد على الصور الومضانية للغاليوم المشع67 مما يعني أن هذه الآفات شافية ولا تحتاج لمزيد من المعالجة الكيماوية التي أوقفت فيما بعد واستمر هؤلاء المرضى أحياء وبدون عقابيل حتى انتهاء فترة المتابعة التي استمرت أربع سنوات. إن دور الغاليوم المشع67 في هذا الإطار يعني عدم الاستمرار في إعطاء المريض مزيداً من المعالجة الكيماوية بدون فائدة من جهة وقد تسبب هذه المعالجة الزائدة أعراضاً جانبية نتيجة لسمية العقاقير يكون المريض بغنى عنها من جهة أخرى. أثبت التحليل الإحصائي أن المرضى الإيجابيي الفحص بالغاليوم المشع بعد المعالجة لديهم 4،3 أضعاف خطر الموت مقارنة مع أولئك المرضى السلبيي الفحص بالغاليوم المشع. هذا الفرق يتزايد عند حساب نسبة الخطر من النكس في المرضى الإيجابيي الغاليوم مقارنة مع السلبيي الفحص بالغاليوم إلى حوالي 12 ضعفاً تقريباً. أيونيسكو وآخرون [19] توصلوا لاستنتاجات متقاربة وأثبتوا زيادة الخطر من الانتكاس في المرضى الإيجابيي الفحص بالغاليوم المشع67 ستة أضعاف عما هو عليه في أولئك المرضى السلبيي الفحص بالغاليوم. أثبتت المعطيات الإحصائية في هذه الدراسة أن الغاليوم المشع استطاع أن يميز بين المرضى العاليي الخطورة من أولئك الأقل خطورة، حيث لوحظ أن معدل الحياة الإجمالي في المرضى السلبيي الفحص بالغاليوم المشع يختلف جوهرياً عن أولئك الإيجابيي الفحص بالغاليوم المشع (0.0042 >P)، وأيضاً هناك اختلاف جوهري (P <0.0001) بالنسبة للتخلص من المرض بين مجموعتي المرضى الإيجابيي والسلبيي الفحص بالغاليوم المشع67. برهن العديد من الباحثين [20، 21، 22] أهمية إعادة التصوير بالغاليوم المشع 67 من أجل تقييم حالة المريض بعد المعالجة حيث وجدوا إنذاراً أسوأ في حال استمرار التثبيت المرضي للغاليوم المشع بعد المعالجة الكيماوية. وجد رودريغرز [23] اختلافاً إحصائياً جوهرياً بالنسبة لمدة البقاء على قيد الحياة بين مجموعتي المرضى الإيجابيي والسلبيي الفحص بالغاليوم المشع كما هو الحال في دراستنا هذه.

يعدّ الغاليوم من الوسائل التشخيصية المهمة في تقييم الاستجابة للمعالجة والكشف المبكر للانتكاس الورمي في حالتي مريض جديد مكتشف لديه ورم هودجكن أو مريض لديه انتكاس ورمي. يلاحظ كما في دراستنا انخفاض حساسية الفحص نسبياً (57%) في كشف الآفات الناكسة ولكن نوعيته عالية جداً (96%)، مما يعني أن الفحص السلبي قد يخفي عقابيل تنكسية موجودة عند المريض لم يستطع الغاليوم67 كشفها ولكن للفحص قدرة عالية على تمييز العقابيل الناكسة من تلك المتليفة أو المتنخرة. يمكن أن يعزى السبب في انخفاض حساسية الفحص في دراستنا إلى طول مدة المتابعة وإلى صغر حجم بعض الآفات. حصل العديد من الباحثين على حساسية فحص أعلى [22، 23] مما هي عليه في دراستنا هذه نتيجة إجراء التصوير بالغاليوم المشع بعد فترة قصيرة من العلاج الكيماوي. أثبت فرونت [24] أن التصوير الومضاني بالغاليوم المشع 67 بعد الدورة الأولى من المعالجة الكيماوية يبدو وسيلة جيدة للتمييز بين الاستجابة السريعة والبطيئة في المرضى.

يمكن للرنين المغنطيسي أن يميز بين العقابيل الحية والآفات التليفية أو التنخرية نتيجة الاختلاف في شدة الإشارة الصادرة عن كل من النسيج الطبيعي، الورمي والنسيج المتليف، لكن حساسية الفحص تبدو منخفضة (45%) وأقل حتى من التصوير الومضاني بالغاليوم المشع في كشف العقابيل بعد المعالجة [25، 26، 27].

يعدّ التصوير البوزيتروني (Positron Emission Tomography: PET Scan) بالغلوكوز الموسوم بالفلورين 18 المشع من الوسائل التشخيصية الحديثة عالية الدقة والحساسية ويتفوق على الفحص بالغاليوم المشع في دقة تمييزه وكشفه للآفات والعقابيل الورمية، حيث يكشف الآفات تحت وفوق الحجاب الحاجز أو في نقي العظم التي يفشل أحياناً الغاليوم في كشفها. يتميز أيضاً بأن التعرض الإشعاعي للمريض أقل منه في الغاليوم

المشع [28، 29، 30] . للأسف، لاتزال هذه الوسيلة التشخيصية محدودة الاستعمال نتيجة عدم توفرها بالشكل الكافي حتى الآن في أقسام الطب النووي ولارتفاع كلفة الفحص من جهة أخرى.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات

1-للغاليوم المشع دور مهم في تشخيص ومتابعة المريض بداء هودجكن بعد المعالجة الكيماوية والشعاعية على الرغم من انخفاض حساسيته أحياناً لكن تبقى نوعيته عالية

2-يتثبت الغاليوم في النسج الحية (الناكسة)، وليس في النسج المتليفة (ميتة)

3-إنذار المرض: تبين من خلال البحث أن استخدام الغاليوم المشع يلعب دوراً مهماً في تحديد الإنذار، حيث إن خطر الموت في المرضى الإيجابيي التثبيت للغاليوم المشع بعد المعالجة أضعاف ماهو عليه مقارنة مع أولئك السلبيي التثبيت للغاليوم المشع بعد المعالجة

4-نكس أو معاودة المرض: ترتفع نسبة نكس المرض، أيضاً حوالي 12 ضعفاً في المرضى الإيجابيي التثبيت للغاليوم المشع بعد المعالجة مقارنة مع أولئك السلبيي التثبيت للغاليوم المشع بعد المعالجة

التوصيات

1-يفضل إجراء التصوير بالغاليوم المشع لكامل الجسم حتى بعد تشخيص داء هودجكن وذلك لتكون الصور الومضانية كأساس قبل بدء المعالجة ومراقبة المريض بعد المعالجة من حيث استجابته للعلاج (غياب التثبيت المرضي للغاليوم، نقص عدد البؤر المرضية ونقص كثافة تثبيت الغاليوم في البؤرة)

2-يجب استعمال الغاليوم المشع في حال اكتشاف كتلة في منطقة الورم بعد المعالجة المناسبة وذلك لمعرفة طبيعة هذه الكتلة أهي نكس ورمي أم تليف تالٍ للمعالجة.

3-على الرغم من أهمية إجراء التصوير بالغاليوم المشع إلا أن توفر الـ PET- CT. Scan يعدّ أمراً لابد منه في الأقسام العلاجية لمرضى الأورام

المراجع:

1-HAGEMEISTER, F, FESUS, S, LAMKI, L, etal. *Role of the Gallium Scan in Hodgkin,s disease.* Cancer. Vol. 65, No. 5, 1990- pp. 1090-1096

2-FRONT, D, and ISRAEL, O. *Present State and Future Role of Gallium-67 Scintigraphy in lymphoma*. J Nucl Med. Vol. 37, No. 3, 1993- pp. 530-532.

3-FRONT, D, BAR-SHALOM, R, MOR, M, etal. *Hodgkin's disease: Prediction of Outcome with 67Ga Scintigraphy After One Cycle of Chemotherapy.* Radiology. Vol. 210, No. 2, 1999- pp. 487-491.

4-KING, S, REIMAN, R, and PROSNITZ, L. *Prognostic Importance of Restaging Gallium Scans Following Induction Chemotherapy for Advanced Hodgkin,s Disease.* J Clin Oncol. Vol. 12, No. 2, 1994- pp. 306-312.

5- EDWARDS, CL, and HAYES, RL. *Tumor Scanning with ^{67}Ga Citrate.* J Nucl Med. Vol. 10, No.2, 1969- pp. 103-105

6- NEJMEDDIN, F, RAPHAEL, M, MARTIN, A, et al. *^{67}Ga Scintigraphy in B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Correlation of ^{67}Ga Uptake with Histology and Transferrin Receptor Expression.* J Nucl Med. Vol. 40, No. 1,1999- pp. 40-45

7- VAN LEEUWEN-STOK, E, JONKHOFF, AR, VISSER-PLATIER, A, etal. *Cell Cycle Dependency of Gallium Uptake and Cytotoxicity in Human Cell Lines of Hematological Malignancies.* Leuk lymphoma. Vol. 31, No. 5&6, 1998- pp. 533 – 544

8- McLAUGHLIN, A, MAGEE, MA, GREENOUGH, R, etal. *Current Role of Gallium Scanning in the Management of Lymphoma.* Eur J Nucl Med. Vol. 16, No. 8-10, 1990- pp. 755-771.

9- NEJMEDDIN, F, CAILLAT-VIGNERON, N, ESCAIG, F, et al. *Mechanism Involved in Gallium-67 (Ga-67) Uptake by Human Lymphoid Cell Lines.* Cell Mol Biol. Vol. 44, No. 8, 1998- pp. 1215-1220.

10- EVEN-SAPIR, E, and ISRAEL, O. *Gallium-67 Scintigraphy: A cornerstone in Functional Imaging of Lymphoma***.** Eur J Nucl Med Mol Imaging Vol. 30 (Suppl. 1), 2003 - S65–S81

11- MORTON, K A, JARBOE, J, and BURKE, E M. *Gallium-67 Imaging in Lymphoma: Tricks of the Trade.* J NUCL MED. Vol. 28, No. 4, 2000- pp. 221-232.

12- CHRISTOPHE, F, OUMEDALY, R, and NOLWENN, L. *Prognostic Value of Early 18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography And Gallium-67 Scintigraphy in Aggressive Lymphoma: A Prospective Comparative Study*. Leukemia & Lymphoma.Vol. 47, No. 12, 2006- pp. 2547-2557.

13- KIRATLI, P O, ERBAŞ, E, and ÖZDEMİR, E, et al. *Ga-67 Scintigraphy in Lymphoma Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation.* Turkish Journal of Cancer. Vol. 37, No. 2, 2007- pp. 54-58.

14- CHESON, BD, HORNING, SJ, COIFFIER, B, et al. *Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas.* J Clin Oncol. Vol. 17, No. 4, 1999- pp. 1244-1253

15- DIEHL, V, THOMAS, RK, R. *Hodgkin's Lymphoma-Diagnosis and Treatment.* Lancet Oncol. Vol. 5, No. 1, 2004- pp. 19–26.

16-RE, A, FERRARI, S, FRATA, P., et al. *Late Computed Tomography Scan Response Improvement and Gallium Scintigraphy Evaluation as On-Treatment Prognostic Parameters to Tailor Treatment Intensity in Patients with Hodgkin's Lymphoma. A Prospective Phase II Study*. Ann. Oncol. Vol.19, No.5, 2008- pp. 951-957

17-RADFORD, JA, COWAN, RA, FLANAGAN, M, et al. The *Significance of Residual Mediastinal Abnormality on the Chest Radiograph Following Treatment for Hodgkin's disease.* J Clin Oncol. Vol. 6, No. 6, 1988- pp. 940-946.

18- CANELLOS, GP**.** *Residual Mass in Lymphoma May Not Be Residual Disease.* J Clin Oncol. Vol. 6, No. 6, 1988- pp. 931-933.

19-IONESCO, I, BRICE, P, SIMON, D. et al. *Restaging with Gallium Scan Identifies Chemosensitive Patients and Predicts survival of Poor Prognosis Mediastinal Hodgkin,s Disease Patients.* Med Oncol. Vol. 17, No. 2, 2000- pp. 127-134.

20-DELCAMBRE, C, REMAN, O, HENRY-AMAR, N, et al. *Clinical Relevance of Gallium-67 Scintigraphy in Lymphoma before and after Therapy.* Eur J Nucl Med. Vol. 27, No. 2, 2000- pp. 176-184.

21-GASPARINI, M, BOMBARDIERI, E, CASTELLANI, M, et al. - *Gallium-67 Scintigraphy Evaluation of Therapy of Non-Hodgkin, s Lymphoma.* J Nucl Med. Vol. 39, No. 9, 1998 pp. 1586-1590.

22-HAGEMEISTER, FB, PURUGGANAN, R, PODOLOFF, DA, et al. *The Gallium Scan Predicts Relapse in Patients with Hodgkin,s Disease Treated with Combined Modality Therapy.* Ann Oncol. Vol. 5, Suppl. 1, 1994- pp. 59-63.

23- RODRIGUEZ, J, RODRIGUEZ, MA, FAYAD, L, et al. *A Regimen for cytoreduction of Refractory or Recurrent Hodgkin,s Disease.* Blood. Vol. 93, No. 11, 1999- pp. 3632-3636.

24-FRONT, D, BAR-SHALOM, R, EPLBAUM, R, et al. *Early Detection of Lymphoma Recurrence with Gallium-67 Scintigraphy.* J Nucl Med. Vol. 34, No. 12, 1993- pp. 2101-2104.

25-HILL, M, CUNNINGHAM, D, MAC VICAR, R, et al. *The Role of Magnetic Resonance Imaging in Predicting Relapse in Residual masses after Treatment of Lymphoma.* J Clin Oncol. Vol. 11, No. 11, 1993- pp. 2273-2278.

26-GASPIRANI, M, BALZARINI, L, and CASTELLANI, MR. - *Current Role of Gallium Scan and Magnetic Resonance Imaging in the Management of Mediastinal Hodgkin,s Lymphoma.* Cancer. Vol. 72, No. 2, 1993 pp. 577-582.

27-MAISERY, NR, HILL, ME, WEBB, A, et al. *Are fluoro-deoxy-glucose Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging Useful in the Prediction of Relapse In Lymphoma Residual Masses?* Eur J Cancer. Vol. 36, No. 2, 2000- pp. 200-206.

28- JEWEID, ME, and CHESON, BD. *Role of positron emission tomography in lymphoma*. J Clin Oncol. Vol. 23, No. 2005- pp. 4577–4580.

29-MOOG, F, BANGERTER, M, DIEDERICHS, CG, et al. *Role Of Whole-Body 2-Deoxy-2-[F-18]Fluoro-D-Glucose (FDG) PET In Nodal Staging Of Lymphoma.* Radiology. Vol. 203, No. 3, 1997- PP.795-800.

30- MOOG, F, BANGERTER, M, KOTZERKE, J, et al. *18-F-luorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography as a New Approach to Detect Lymphomatous Bone Marrow.* J Clin Oncol. Vol. 16, No. 2, 1998- pp.:603-609.