

## دراسة انتشار لمفوما الجهاز الهضمي حسب النمط النسيجي ومقارنة نتائج العلاج لكل منها عند عينة من مرضى البيروني الجامعي

د. آصف ديوب\*

(تاريخ الإيداع 6 / 4 / 2021. قُبِلَ للنشر في 30 / 5 / 2021)

### □ ملخص □

**خلفية البحث :** الجهاز الهضمي هو الموقع الخارجي الأشيع للمفوما مع كون الغالبية من النوع اللاهودجكن. يمكن أن يشمل أي جزء من الجهاز الهضمي ، فإن المواقع الأكثر شيوعاً في ترتيب حدوثها هي المعدة تليها الأمعاء الدقيقة. عادةً ما يكون لمفوما الجهاز الهضمي ثانوياً لإصابة العقد ، كما أن لمفومات الجهاز الهضمي البدئية نادرة نسبياً. لمفوما للخلايا البائية الكبيرة المنتشر هو النوع المرضي الأكثر شيوعاً من لمفومات الجهاز الهضمي ، على الرغم من أن تواتر الأشكال الأخرى قد زاد مؤخرًا في مناطق معينة من العالم. كانت هناك قفزة هائلة في تشخيص ورم الغدد الليمفاوية المعدية المعوية وتنظيمها وإدارتها في العقدين الماضيين .

**هدف البحث :** تهدف هذه الدراسة إلى الكشف عن نسب التوزع التشريحي والنسيجي والأعراض السريرية عند مرضى لمفوما الجهاز الهضمي والمقارنة بين نتائج العلاج المحافظ والعلاج الجراحي أو المشاركة بينهما لكل نمط نسيجي .  
**الطرائق :** الدراسة وصفية رقابية من نموذج المقطع المستعرض يتم وصف الآفات التنظيرية وتوضعها ثم يجرى فحص مجهري على الخزعات وإجراء تلوين مناعي و تنظير الهضمي علوي وسفلي والمعالجة تكون حسب المرحلة والنمط النسيجي \_ ثلاثي أو كيميائي أو جراحي أو شعاعي أو مشترك).

**النتائج :** شارك في الدراسة 62 مريض لمفوما جهاز هضمي منهم 58% ذكر و 42% أنثى توزعت الإصابات بحسب النمط النسيجي ( التشريح المرضي ) كالتالي : (61.3 % ) High – Low grade MALT Lymphoma – Mantle Lymphoma (3.2 %) – Burkitt's Lymphoma (4.8 %) – Grade DLBCL (25.8 %) – Lymphoblastic Lymphoma (3.2 %) – Peripheral T-Cell Lymphoma (EATL) (1.6 %) . توزعت حالات الإصابة في السبيل الهضمي ( الجزء المصاب من الأنبوب الهضمي ) وفق التالي: المعدة (91.3%) ، الأمعاء الدقيقة ( 6,1%) ، الكولون (1.7%) ، المستقيم ( 0,9%) ، وتبين نتائج العلاجات وفق كل نمط نسيجي خلال الدراسة.

**الخاتمة :** إجراء الاستقصاءات التنظيرية عند المرضى ذوي الشكايات الهضمية هام جداً في الكشف المبكر عن الإصابة لتحقيق نسب أكبر من الشفاء والهودة ، ومن الضروري التعاون بين أطباء أمراض الدم وأطباء أمراض الهضم والجراحة والأورام لوضع الخطة الأكثر ملاءمة لعلاج مرضى لمفوما الجهاز الهضمي.

\* أستاذ مساعد - قسم الأورام - جامعة دمشق - سورية

## Study Of The Prevalence Of Gastrointestinal Tract Lymphoma According To Histology Type And Comparing The Effects Of Treatment On Each Type Of Patients At Al-Bayrouni University Hospital

Dr. Assef Diop\*

(Received 6 / 4 / 2021. Accepted 30 / 5 / 2021)

### □ ABSTRACT □

**background:** The GI system is the most common external site involving lymphomas, with the majority being non-Hodgkin's. Although lymphoma can involve any part of the GI tract, the most common sites in the order in which it occurs are the stomach followed by the small intestine. Typically, gastrointestinal lymphoma is secondary to node injury, and primary gastrointestinal lymphomas are relatively rare. Diffuse large B cell lymphoma is the most common pathological type of gastrointestinal lymphoma, although the frequency of other forms has increased recently in certain regions of the world. There has been a huge leap in the diagnosis, regulation and management of gastrointestinal lymphoma in the past two decades, attributed to better insight into its etiology and molecular aspects as well as knowledge about its critical signaling pathways.

**The aim of this study:** This study aims to investigate the anatomical, histological, and clinical distribution ratios in patients with gastrointestinal lymphoma, and to compare the results of conservative treatment and surgical treatment or the combination of them for each histological pattern.

**Methods:** cross-sectional Observational retrospective study from. The endoscopic lesions are described and their location is determined, then a microscopic examination is performed on biopsies taken from the affected part of the digestive tract, immunostaining and upper and lower gastrointestinal endoscopy is performed. Surgical, radial, or joint

**Results:** 62 patients with gastrointestinal lymphoma, including 58% male and 42% female, participated in the study. The injuries were distributed according to the histological type (histopathology) as follows: Low grade MALT Lymphoma (61.3%) - High Grade DLBCL (25.8%) - Burkitt's Lymphoma (4.8%) Mantle Lymphoma (3.2%) - Lymphoblastic Lymphoma (3.2%) - Peripheral T-Cell Lymphoma (EATL) (1.6%) The cases of infection in the digestive tract (the affected part of the digestive tube) were distributed according to the following: the stomach (91.3%), the small intestine (6.1%), the colon (1.7%), the rectum (0.9%), and the results of the treatments are shown according to each Histological pattern during the study

**Conclusion:** Conducting endoscopic investigations in patients with gastrointestinal complaints is very important in early detection of infection to achieve greater rates of recovery and relentlessness.

\* Associate Professor - Department of Oncology - University of Damascus - Syria

## مقدمة

تعد للمفوما إحدى الآفات الخبيثة التي تحدث على حساب الخلايا اللمفاوية وتنقسم إلى قسمين : لمفوما هودجكن ولمفوما لا هودجكن (1)

تتميز لمفوما هودجكن بوجود خلايا ريد ستينبرغ وهي خلايا عرطلة ثنائية النوى وتحدث بنسبة 10000\4 سنوياً وبأرجحية للحدوث عند الذكور بنسبة ( m:f=1.5:1 ) (2)، تشاهد هذه اللمفوما في جميع الأعمار مع ذروة عمرية في نهاية العقد الثاني ، وتحمل العوامل السببية عدة نظريات (3,4) وهي : - فيروس إبشتاين بار : في 20-40 % من الحالات - الإصابات الفيروسية المزمنة - تفعيل المورثات الورمية الخلوية - فقد المورثات المثبطة للأورام - اضطراب تنظيم عدد من السيوكينات . تقسم لمفوما هودجكن على 4 أنماط نسيجية وهي : 1- نمط سيطرة اللمفومات ، 2- مصلب عقدي ، 3- مختلط الخلوية ، 4- نمط نفاذ اللمفاويات ، أشيعها النمط الثاني وأقلها شيوعاً النمط الرابع وهو الأسوأ إنذاراً (5).

تعتبر إصابة الجهاز الهضمي البدئية لمفوما هودجكن أمر نادر جداً وغالبا تكون تالية لإصابة معممة بداء هودجكن أو بانتقاله عن طريق التجاور التشريحي (6) . تعتبر لمفوما لا هودجكن مجموعة متغايرة من سرطانات الخلايا اللمفاوية ، تحدث بنسبة 10000\12 ، تصيب جميع الأعمار وخاصة المتقدمين بالعمر ( 60-70 سنة) وبأرجحية إصابة الذكور بضعف إصابة النساء ، وأكثر حدوثاً عند العرق الأبيض منها عند الأسود (7). تشكل لمفوما الخلايا البائية 85-90 % من لمفومات لا هودجكن . يكون التوزع التشريحي NHL بأحد نمطين (8,9):

1- Lymphatic tissue NHL (10): تقريبا 65% من الحالات ، تبدأ الإصابة في العقد اللمفية وينتشر إلى النسيج اللمفاوية وتكثر إصابة الطحال والأغشية المخاطية الحاوية على النسيج اللمفاوي مثل لويحات باير في السبيل الهضمي.

2- Primary Extranodular NHL (11): الإصابة البدئية خارج العقد اللمفية ، تبدأ الإصابة في أعضاء لا تحوي نسيج لمفاوية مثل المعدة والأنسجة الرخوة والخصيتين.

هناك العديد من العوامل المؤهبة للمفوما لا هودجكن مثل جوغرن وهاشيموتو و فيروس إبشتاين بار والإيدز وفيروس الحلاّ الإنساني 8 أو جرثومي مثل الملوية البوابية أو صبغية مثل (14-18)t

## أهمية البحث وأهدافه

تهدف هذه الدراسة إلى الكشف عن نسب التوزع التشريحي والنسيجي والأعراض السريرية عند مرضى لمفوما الجهاز الهضمي والمقارنة بين نتائج العلاج المحافظ والجراحي أو المشاركة بينهما لكل نمط نسيجي. ومقارنتها مع نتائج دراسات عالمية مما يساعد في الكشف المبكر عن الإصابة وتقديم العلاج المناسب والإقلال اختلاطاً لتحسين الإنذار ونوعية الحياة وإطالة فترة البقاء.

## طرائق البحث ومواده

نوع الدراسة : الدراسة وصفية رقابية observational قهقرية من نموذج المقطع المستعرض (cross sectional) تم إجراؤها في مشفى البيروني الجامعي بدمشق اعتباراً من 2012 حتى 2016.

**الاعتيان :** اعتمدت طريقة الاعتيان العشوائي البسيط من مرضى لمفوما الجهاز الهضمي المراجعين لمشفى البيروني الجامعي. تم أخذ موافقة مستتيرة حيث شُرحت الدراسة والاستبيانات بالتفصيل وأهدافها وأهميتها للمرضى مع التعهد بسرية النتائج.

#### **معايير الاشتمال : اشتملت العينة:**

- المرضى بكافة الفئات العمرية
- تشخيص مؤكد للمفوما بدئية في الجهاز الهضمي بغض النظر عن وجود إصابة خارج هضمية مرافقة.
- الأعراض السريرية للإصابة تعود بشكل أساسي لإصابة الجهاز الهضمي.

#### **معايير الاستبعاد : استبعد من الدراسة:**

- الحالات التي كان فيها التشخيص غير واضح أو مؤكد
- المرضى الذين رفضوا المشاركة أو المتابعة.

**الاعتبارات الأخلاقية :** تم الاهتمام بكامل المعايير الأخلاقية للبحث العلمي حيث تم شرح كامل الدراسة المجراة لمرضى العينة من حيث طبيعتها وأهدافها وأخذت موافقة مستتيرة تؤكد على رغبة المريض بالمشاركة التأكيد على السرية التامة لكامل معلومات المريض

#### **طريقة العمل**

##### **1- العوامل السريرية :**

- أ- الجنس
- ب- العمر
- ت- الأعراض السريرية: منذ ظهورها حتى لحظة التشخيص : الألم البطني ، الغثيان ، الإقياء ، نقص الشهية ، نقص الوزن ، التعرق الليلي، الترفع الحروري المعتدل ، النزف الهضمي ، الانسداد والانتقاب . حالات البطن الجراحي الأخرى

##### **2- الأشكال التنظيرية :**

يتم وصف الآفات التنظيرية وتحديد موضعها ، ويتم إجراء تنظيرين الأول للتشخيص والثاني لتقييم فعالية العلاج أو عدم التحسن أو نكس الأعراض ، يجرى التنظير كل 2-3 أشهر في السنة الأولى ثم مرة كل 6 أشهر حتى نهاية المتابعة

##### **3- الفحص النسيجي :**

يجرى فحص مجهري على الخزعات المأخوذة من الجزء المصاب من السبيل الهضمي وإجراء تلوين مناعي في الحالات المشكوك بتشخيصها ، وخلال المتابعة تدرس لخزعات المأخوذة من كامل العضو ( 10 شدف ) لتقييم دقة الاستجابة للعلاج. يتم البحث عن الملوية البوابية بالفحص المجهري عن التشخيص وطول فترة المتابعة.

#### 4- الاستقصاءات الأخرى :

يتم التركيز على التنظير الهضمي العلوي والسفلي غالباً وفتح البطن بشكل أقل لتحديد الشكل العياني للآفة اعتماداً على تصنيف Fugino ولأخذ خزعات من الآفة واعتماد تصنيف Real/WHO لتصنيف الأنماط النسيجية للمفوما لاهودجكن المدروسة نسيجياً

يجرى التصوير الطبقي المحوري لتحديد المرحلة اعتماداً على تصنيف Musshoff

يجرى لطاخة دم محيطية وخزعة عظم واستشارة أذنية لنفي إصابة حلقة Waldeyr

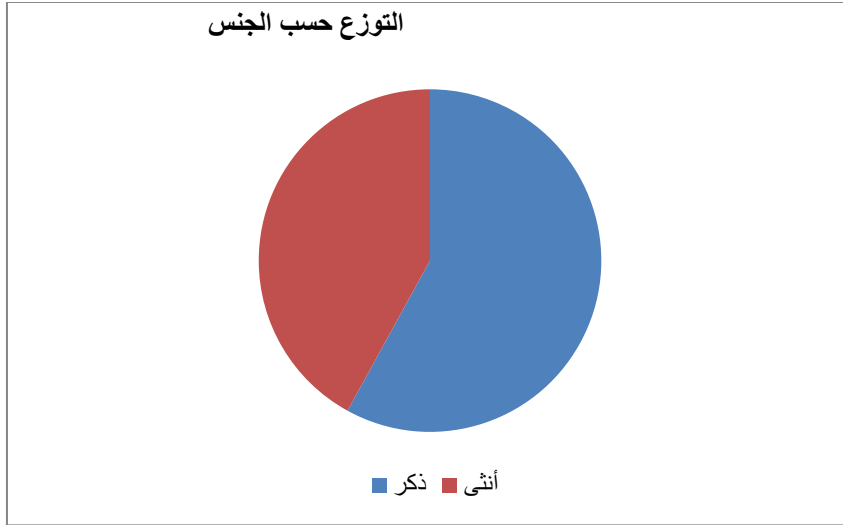
#### 5- العلاج :

يقسم حسب المرحلة والنمط النسيجي حيث يخضع المرضى لعلاج ثلاثي أو كيميائي أو جراحي أو شعاعي أو مشترك وفق التالي :

العلاج الثلاثي : من اليوم 1 حتى 7 كلاريترومايسين 500مغ كل 12 سا وأموكسيسيلين 1000مغ كل 12س ولانسوزول 30 مغ من اليوم 1 حتى 45.

العلاج الكيميائي : أكثر الأشواط كان R-CHOP واستخدام في بعض الحالات ( Chop- , Block A,B , CEEP, belo , Eshap , CVP)

العلاج الجراحي : استخدمت الراحة الانتخابية في غالبية الحالات بقصر الشفاء وبشكل أقل بشكل اسعافي باستطباب معين.



#### تحليل البيانات Data Analysis :

أولاً: الاختبارات الاحصائية:

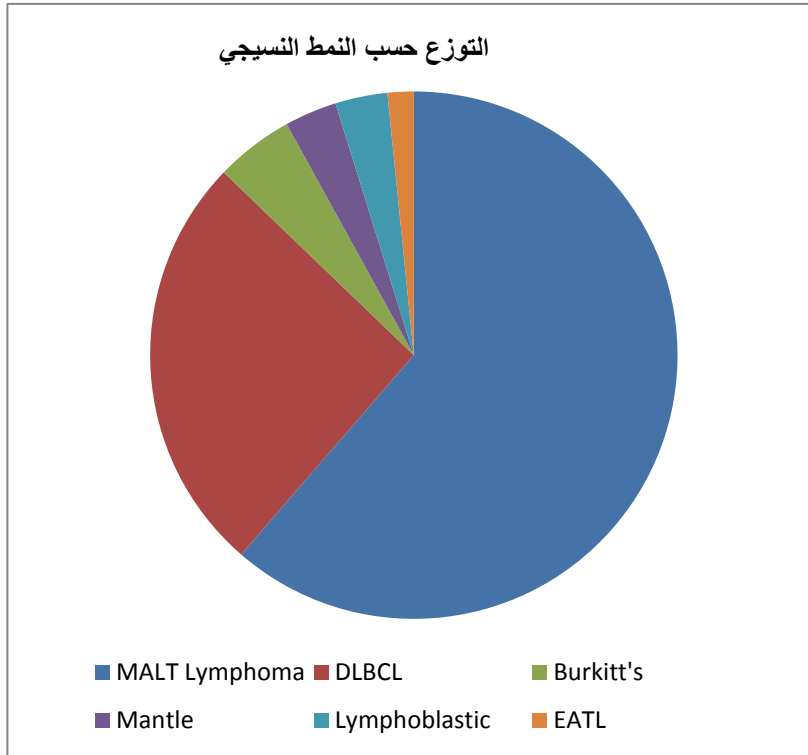
تم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS V.22، حيث تم استخدام الإحصاء الوصفي (المتوسط الحسابي، النسبة المئوية، الانحراف المعياري)

## النتائج والمناقشة

### Results النتائج

شارك في الدراسة 62 مريض لمفوما جهاز هضمي منهم 58% ( 36 ) مريض ذكر و 42% ( 26 ) مريضة أنثى. متوسط الأعمار لدى الذكور كان  $44.8 \pm 8$  ، ومتوسط أعمار الإناث  $41.8 \pm 7$ .

توزعت حالات الإصابة في السبيل الهضمي ( الجزء المصاب من الأنبوب الهضمي ) وفق التالي:  
المعدة (91.3%) ، الأمعاء الدقيقة ( 6,1% ) ، الكولون (1.7%) ، المستقيم ( 0,9% ) ، البنكرياس (0%).



تبين في الدراسة إصابة المعدة بشكل أكبر من جميع أعضاء الجهاز الهضمي .  
توزعت الإصابات بحسب النمط النسيجي ( التشریح المرضي ) كالتالي :

Low grade MALT Lymphoma (61.3 %) 38 مريض

High Grade DLBCL (25.8 %) 16 مريض

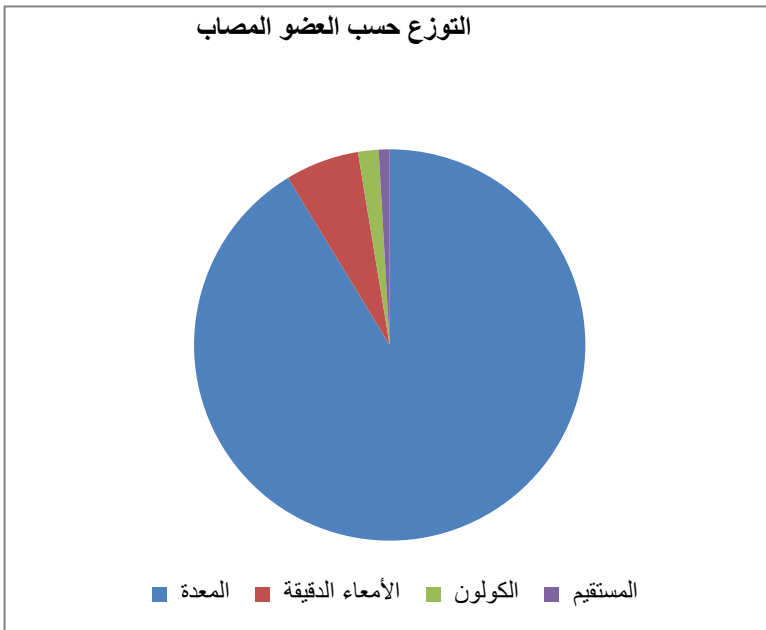
Burkitt's Lymphoma (4.8 %) 3 مرضى

Mantle Lymphoma (3.2 %) 2 مرضى

Lymphoblastic Lymphoma (3.2 %) 2 مرضى

Peripheral T-Cell Lymphoma (EATL)

(1.6 %) 1 مريض



### أولا : Low grade MALT Lymphoma 38 مريض

- توزعت الإصابة بين الجنسين : 58% ذكور ، 42% إناث
- توزعت الإصابة حسب العمر : 30 سنة (5%) ، 40 سنة (9%) ، 50 سنة (42%) ، 60 سنة (24%) ، 70 سنة (11%) ، 80 سنة (9%)
- توزعت الإصابة حسب المكان المصاب من الجهاز الهضمي بنسبة 100% في المعدة
- توزعت الإصابة حسب فحص إيجابية أو سلبية الملوية البوابية بنسبة : 75% إيجابي ، 25% سلبي
- توزعت الأعراض السريرية كالتالي : الألم البطني 91% ، الغثيان والإقياء 63% ، نقص الوزن 26% ، نقص الشهية 35% ، التعرق الليلي 5% ، الترفع الحروري 8% ، النزف الهضمي 16% ، الانتقاب 1% الانسداد 3%.
- توزعت الأشكال التنظيرية كالتالي : 46% شكل سطحي ( متبغ مع تآكلات أو تقرحات ) - 22% شكل متبارز ( شبيه بالأورام تحت المطاطية المتعددة ) - 24% شكل قرصي ( قرحة وحيدة أو متعددة متعرجة ) - 8% شكل ارتشاحي منتشر ( تشكلات ورمية بارزة وثنيات متضخمة متعرجة )
- توزعت الإصابة حسب المراحل كالتالي : المرحلة I<sub>E</sub> (89%) 34 مريض - المرحلة II<sub>E</sub> (5%) 2 مريضين - المرحلة III<sub>E</sub> (5%) 2 مريضين - المرحلة IV (0%)

الجدول 1: ملخص نتائج Low grade MALT Lymphoma

توزع الإصابة حسب الجنس								
ذكور					58%			
إناث					42%			
توزع الإصابة حسب العمر								
30 سنة	40 سنة	50 سنة	60 سنة	70 سنة	80 سنة			
5%	9%	42%	24%	11%	9%			
توزع الإصابة حسب العضو المصاب								
المعدة					100%			
توزع الإصابة حسب فحص الملوية البوابية								
إيجابي الملوية البوابية					75%			
سلبي الملوية البوابية					25%			
توزع الإصابة حسب الأعراض السريرية								
الألم البطني	الغثيان والإقياء	نقص الوزن	نقص الشهية	التعرق الليلي	الترفع الحروري	النزف الهضمي	الانتقاب	الانسداد
91%	63%	26%	35%	5%	8%	16%	1%	3%
توزع الإصابة حسب الشكل التنظيري								
شكل سطحي			شكل متبارز		شكل قرصي		شكل ارتشاحي منتشر	

8%	24%	22%	46%
توزع الإصابة حسب المرحلة			
المرحلة IV	المرحلة III <sub>E</sub>	المرحلة II <sub>E</sub>	المرحلة I <sub>E</sub>
0%	5%	5%	89%

• المعالجة:

تم العلاج كالتالي :

1. المرضى ذوي المرحلة I<sub>E</sub> إيجابيي الملوية البوابية تم علاجهم بالعلاج الثلاثي ( كلاريترومايسين + أموكسيسيلين + PPI ) لمدة 6 أسابيع ،استئصال الملوية البوابية أدى إلى الهجوع التام للآفة خلال 6 أشهر عند (80% ) من المرضى
2. المرضى ذوي المرحلة I<sub>E</sub> سلبيي الملوية البوابية تم علاجهم بالعلاج الثلاثي لمدة 6 أسابيع مما أدى إلى تراجع لآفات المجهرية والهجوع عند (60%) منهم ، بينما ( 40%) لم يستجيبوا للعلاج وأحيلوا للعلاج الكيماوي ، تحسن منهم (27%) ، أما (13%) أبدوا استجابة جزئية ونكس لاحق خلال 6 أشهر.
3. المرضى ذوي المرحلة II<sub>E</sub> : 6 مرضى كانوا إيجابيي الملوية البوابية خضع 4 منهم (66%) لعلاج دوائي ثلاثي لمدة 6 أسابيع ، لم يتحسنوا ، وخضعوا لجراحة شافية انتخائية ( استئصال معدة تحت تام ) ، ونكسوا خلال 6 أشهر ، ثم خضعوا لعلاج كيماوي وأبدوا استجابة كاملة. بينما مريضين (34% ) خضعوا منذ البداية لجراحة انتخائية مع علاج كيماوي مساعد وأبدوا استجابة وهوادة لفترة عدة سنوات لاحقة.
4. المرضى ذوي المرحلة III<sub>E</sub> : 50% خضعوا لعلاج دوائي ثلاثي مع علاج كيماوي كانت الاستجابة سيئة وحصلت الوفاة ، و50% خضعوا لجراحة إسعافية بسبب انسداد المعدة قم علاج ثلاثي وكيماوي مع استجابة جزئية.

### ثانياً: 16 High Grade DLBCL مريض

- توزعت الإصابة بين الجنسين : 70% ذكور ، 30% إناث
- توزعت الإصابة حسب العمر :
- 30 سنة (12%) ، 40 سنة (24%) ، 50 سنة (16%) ، 60 سنة (32%) ، 70 سنة (2%) ، 80 سنة (14%)
- توزعت الإصابة حسب المكان المصاب من الجهاز الهضمي بنسبة : 88% في المعدة ، 8% في الكولون ، 4% في المستقيم
- توزعت الإصابة حسب فحص إيجابية أو سلبية الملوية البوابية بنسبة : 10% إيجابي ، 90% سلبي
- توزعت الأعراض السريرية كالتالي : الألم البطني 100% ، الغثيان والإقياء 66% ، نقص الوزن 56% ، نقص الشهية 51% ، التعرق الليلي 30% ، الترفع الحروري 37% ، النزف الهضمي 17% .
- توزعت الأشكال التنظيرية كالتالي : 78% شكل متبارز ( شبيه بالأورام تحت المطاطية المتعددة ) - 14% شكل ارتشاحي منتشر ( تشكلات ورمية بارزة وثنيات متضخمة متعرجة ) - 8% شكل قرحي ( قرحة وحيدة أو متعددة متعرجة )
- توزعت الإصابة حسب المراحل كالتالي : المرحلة I<sub>E</sub> (20%) 8 مرضى - المرحلة II<sub>E</sub> (25%) 10 مرضى - المرحلة III<sub>E</sub> (40%) 16 مريض - المرحلة IV (15%) 6 مرضى



الجدول 2: ملخص نتائج High Grade DLBCL

توزع الإصابة حسب الجنس						
			ذكور			
			70%			
			إناث			
			30%			
توزع الإصابة حسب العمر						
سنة 80	سنة 70	سنة 60	سنة 50	سنة 40	سنة 30	
14%	2%	32%	16%	24%	12%	
توزع الإصابة حسب العضو المصاب						
المستقيم		الكولون			المعدة	
4%		8%			88%	
توزع الإصابة حسب فحص الملوية البوابية						
			إيجابي الملوية البوابية			
			10%			
			سلبية الملوية البوابية			
			90%			
توزع الإصابة حسب الأعراض السريرية						
النزف الهضمي	الترفع الحروري	التعرق الليلي	نقص الشهية	نقص الوزن	الغثيان والإقياء	الألم البطني
17%	37%	30%	51%	56%	66%	100%
توزع الإصابة حسب الشكل التنظيري						
شكل ارتشاحي منتشر		شكل قرصي			شكل متبارز	
14%		8%			7%	
توزع الإصابة حسب المرحلة						
المرحلة IV		المرحلة III <sub>E</sub>		المرحلة II <sub>E</sub>		المرحلة I <sub>E</sub>
15%		40%		25%		20%

• المعالجة: تم العلاج كالتالي :

1. تمت معالجة مرضى DLBCL I<sub>E</sub> ( 8 مرضى ) كالتالي:  
خضع 4 مرضى (50%) لعلاج جراحي بسبب نزف هضمي سفلي ثم علاج كيميائي مساعد واستجابة كاملة وهوادة خضع مريضين (25%) لعلاج كيميائي لإنقاص الحجم ثم جراحي ثم كيميائي مما أدى لاستجابة كاملة وهوادة خضع مريضين (25%) لعلاج كيميائي واستجابة كاملة ثم نكس خلال 6 أشهر .
2. تمت معالجة مرضى DLBCL II<sub>E</sub> ( 10 مرضى ) كالتالي:  
خضع 5 مرضى (50%) لعلاج كيميائي واستجابة كاملة وهوادة خضع 3 مرضى (30%) لعلاج جراحي ونكس خلال 6 أشهر ثم كيميائي مما أدى لاستجابة كاملة وهوادة خضع مريضين ( 20%) لعلاج كيميائي ثم شعاعي دون استجابة ثم جراحي مما أدى لاستجابة كاملة وهوادة

3. تمت معالجة مرضى DLBCL III<sub>E</sub> ( 16 مريض ) كالتالي :  
خضع جميعهم لعلاج كيميائي كانت النتائج : - استجابة كاملة وهوادة عند 8 مرضى (50%) - استجابة جزئية جيدة عند 6 مرضى (37.5%) - عدم استجابة ووفاة لاحقة عند مريضين (12.5%)
4. تمت معالجة مرضى DLBCL IV ( 6 مرضى ) كالتالي : خضع جميعهم للعلاج الكيميائي كانت النتائج :  
استجابة جزئية جيدة عند 3 مرضى (50%) - استجابة سيئة ووفاة لاحقة عند 3 مرضى ( 50%)

### ثالثاً: Burkitt's Lymphoma 3 مرضى

- توزعت الإصابة بين الجنسين : 60% ذكور ، 40% إناث
- توزعت الإصابة حسب العمر : حتى الـ 10 سنوات (100%)
- توزعت الإصابة حسب المكان المصاب من الجهاز الهضمي بنسبة : 100 % في الأمعاء الدقيقة .
- توزعت الأعراض السريرية كالتالي : الألم البطني 100% ، الغثيان والإقياء 100% ، نقص الوزن 80% ، نقص الشهية 60% ، التعرق الليلي 50%، الترفع الحروري 100% .
- توزعت الأشكال التنظيرية كالتالي : 100% شكل متبارز ( شبيه بالأورام تحت المطاطية المتعددة )
- توزعت الإصابة حسب المراحل كالتالي : المرحلة IV (100%)

الجدول 3: ملخص نتائج Burkitt's Lymphoma

توزع الإصابة حسب الجنس					
		ذكور			60%
		إناث			40%
توزع الإصابة حسب العمر					
		حتى 10 سنوات			100%
توزع الإصابة حسب العضو المصاب					
		الأمعاء الدقيقة			100%
توزع الإصابة حسب الأعراض السريرية					
الألم البطني	الغثيان والإقياء	نقص الوزن	التعرق الليلي	الترفع الحروري	
100%	100%	60%	50%	100%	
توزع الإصابة حسب الشكل التنظيري					
		شكل متبارز			100%
توزع الإصابة حسب المرحلة					
		المرحلة IV			100%

- المعالجة: تم العلاج كالتالي : تم قبول المرضى لإجراءات جراحية 2 منهم بسبب انسداد أمعاء و مريض بسبب ألم مقلد لالتهاب الزائدة الدودية . خضع 3 مرضى لعلاج كيميائي مساعد مما أدى إلى استجابة كاملة وهوادة تامة عند مريضين، بينما استجابة جزئية ونكس عند مريض .

## رابعاً : Mantle Lymphoma : 2 مرضى

- توزعت الإصابة بين الجنسين : 100% ذكور
- توزعت الإصابة حسب العمر : 41-50 سنة (100%)
- توزعت الإصابة حسب المكان المصاب من الجهاز الهضمي بنسبة : 100 % في المعدة .
- توزعت الأعراض السريرية كالتالي : الألم البطني 100% ، الغثيان والإقياء 100% ، نقص الوزن 50% ، التعرق الليلي 50% ، الترفع الحروري 50% .
- توزعت الأشكال التنظيرية كالتالي : 100% شكل متبارز ( شبيه بالأورام تحت المطاطية المتعددة )
- توزعت الإصابة حسب المراحل كالتالي : المرحلة III<sub>E</sub> (100%)

الجدول 4: ملخص نتائج Mantle Lymphoma

توزيع الإصابة حسب الجنس				
100%		ذكور		
توزيع الإصابة حسب العمر				
100%		سنة 41-50		
توزيع الإصابة حسب العضو المصاب				
100%		المعدة		
توزيع الإصابة حسب الأعراض السريرية				
الترفع الحروري	التعرق الليلي	نقص الوزن	الغثيان والإقياء	الألم البطني
50%	50%	50%	100%	100%
توزيع الإصابة حسب الشكل التنظيري				
100%		شكل متبارز		
توزيع الإصابة حسب المرحلة				
100%		المرحلة III <sub>E</sub>		

- المعالجة: تلقى المرضى الأربعة علاج كيميائي فقط وأبدو استجابة سيئة وتعنيدي على عاللاج

## خامساً : Lymphoblastic Lymphoma : 2 مرضى

- توزعت الإصابة بين الجنسين : 50% ذكور ، 50% إناث
- توزعت الإصابة حسب العمر : 31-40 سنة (100%)
- توزعت الإصابة حسب المكان المصاب من الجهاز الهضمي بنسبة : 100 % في المعدة .
- توزعت الأعراض السريرية كالتالي : الألم البطني 100% ، الغثيان والإقياء 100% ، نقص الوزن 50% ، التعرق الليلي 100% ، الترفع الحروري 100% .
- توزعت الأشكال التنظيرية كالتالي : 100% شكل ارتشاحي منتشر ( تشكلات ورمية بارزة وثنيات متضخمة متعرجة )
- توزعت الإصابة حسب المراحل كالتالي : المرحلة III<sub>E</sub> (100%)

الجدول 4: ملخص نتائج Lymphoblastic Lymphoma

توزع الإصابة حسب الجنس				
50%		ذكور		
50%		إناث		
توزع الإصابة حسب العمر				
100%		40-31 سنة		
توزع الإصابة حسب العضو المصاب				
100%		المعدة		
توزع الإصابة حسب الأعراض السريرية				
الألم البطني	الغثيان والإقياء	نقص الوزن	التعرق الليلي	الترفع الحروري
100%	100%	50%	100%	100%
توزع الإصابة حسب الشكل التنظيري				
100%		شكل ارتشاحي منتشر		
توزع الإصابة حسب المرحلة				
100%		المرحلة III <sub>E</sub>		

- المعالجة: تلقى المرضى الثلاثة علاج كيميائي فقط وأبدو استجابة سيئة ونكس متكرر ووفاة

#### سادساً : Peripheral T-Cell Lymphoma (EATL) مريض واحد

- المريض ذكر
- توزعت الإصابة حسب العمر : 51-60 سنة (100%)
- توزعت الإصابة حسب المكان المصاب من الجهاز الهضمي بنسبة : 100 % في العفج .
- توزعت الأعراض السريرية كالتالي :
- الألم البطني 100% ، الغثيان والإقياء 100% ، نقص الوزن 100% ، ، التعرق الليلي 100% ، الترفع الحروري 100% .
- توزعت الأشكال التنظيرية كالتالي :
- 100% شكل متبارز ( شبيه بالأورام تحت المطاطية المتعددة )
- توزعت الإصابة حسب المراحل كالتالي : المرحلة III<sub>E</sub> (100%)

الجدول 5: ملخص نتائج EATL

توزع الإصابة حسب الجنس	
100%	ذكور
توزع الإصابة حسب العمر	
100%	51-60 سنة
توزع الإصابة حسب العضو المصاب	

العفج		%100		
توزع الإصابة حسب الأعراض السريرية				
الألم البطني	الغثيان والإقياء	نقص الوزن	التعرق الليلي	الترفع الحوروي
%100	%100	%100	%100	%100
توزع الإصابة حسب الشكل التنظيري				
شكل متبارز		%100		
توزع الإصابة حسب المرحلة				
المرحلة III <sub>E</sub>		%100		

- المعالجة: خضع المريض لجراحة بسبب الانسداد بسبب الكتلة وتبع ذلك علاج كيميائي فقط وأبدى استجابة سيئة ووفاة.

### المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية Discussion :

شارك في الدراسة 62 مريض لمفوما جهاز هضمي منهم 58% (36) مريض ذكر و 42% (26) مريضة توزعت الإصابات بحسب النمط النسيجي (التشريح المرضي) كالتالي :

Burkitt's - High Grade DLBCL (25.8 %) - Low grade MALT Lymphoma (61.3 %) - Lymphoblastic Lymphoma (3.2 %) - Mantle Lymphoma (3.2 %) - Lymphoma (4.8 %) . Peripheral T-Cell Lymphoma (EATL) (1.6 %)

يلاحظ في الدراسة أن الإصابة بلمفومات الخلية B أشيع بكثير من الإصابة بلمفومات الخلية T وإن أشيع الأنماط النسيجية هي Low grade MALT Lymphoma و DLBCL وهو مشابه للدراسات الكندية والألمانية والأدب الطبي العالمي. لكن يلاحظ في الدراسة أن أكثر الأنماط النسيجية شيوعاً هو نمط Low grade MALT Lymphoma يليه نمط DLBCL ثم يليه نمط Burkitt's وهذا مشابه لنتائج الدراسة الألمانية<sup>(12)</sup> ويختلف عن الدراسة الكندية<sup>(13)</sup> التي تذكر أن DLBCL هو الأكثر الأنماط النسيجية شيوعاً يليه نمط Low grade MALT. نظراً لخصوصية كل من الأنماط النسيجية للمفوما لاهودجكن الهضمية من حيث السير السريري والاستجابة للمعالجة والإنذار كان من الواجب دراسة كل نمط من هذه الأنماط على حدة كما تبين معنا في فقرة النتائج.

تبين معنا في الدراسة أن هناك علاقة واضحة بين الإصابة بـ Low grade MALT Lymphoma والإصابة بالملوية البوبية وقد أدى استئصال الملوية البوبية بالعلاج الدوائي الثلاثي إلى زوال الآفة في حوالي 80 % من الحالات ومن المثير للاهتمام أن 60% من حالات لمفوما MALT سلبية الملوية البوبية قد استجابت للعلاج الدوائي ما يدعو للشك بوجود عوامل مستضدية أخرى قد تفترض التحري عنها وهذا مشابه لنتائج دراسة في عام 2010<sup>(14)</sup>. أما حالات MALT منخفضة الدرجة إيجابية الملوية البوبية التي لم تستجب للعلاج الدوائي فقد استجابت للعلاج الكيميائي دون الحاجة لإجراءات غازية. نلاحظ أيضاً أن لمفوما MALT منخفضة الدرجة سلبية الملوية البوبية كانت أكثر مقاومة على العلاج الكيميائي والدوائي بقليل من المرضى إيجابيين الملوية البوبية مما يدفع لإجراء دراسات صبيغية مثل (q21,q12) و t(11,8) وهذا ما تم تأكيده في دراسات سابقة 2004,2013<sup>(15,16)</sup>. مما سبق نلاحظ تقارب الاستجابة الكاملة سواء عند استخدام العلاج الدوائي الثلاثي أو الكيميائي أو الجراحي عند مرضى المراحل الباكرة من LOW

grade MALT Lymphoma إيجابي الملوية البوابية. نلاحظ أيضا مما سبق أن العلاج الكيماوي يعتبر أساس العلاج عن مرضى High Grade DLBCL ومرضى اللمفوما عالية الدرجة وذلك بسبب التكاثر الورمي السريع والانتشار الأوسع للآفة حتى عند التشخيص حيث تبدي هذه الأنماط استجابة جيدة للعلاج لكن ذات نسبة نكس عالية وسريعة.

بالنسبة لمرضى Burkitt's Lymphoma فإنه يحمل معدل استجابة جيدة للعلاج الكيماوي عند عدم تأخيره ومن جهة أخرى يحمل احتمال وفاة سريع في حال عدم العلاج وهذا موافق لنتائج دراسة فرنسية في عام 2008<sup>(17)</sup>. بالنسبة لمرضى لمفوما Mantle فهم يبدون تعنيد على العلاج التقليدي. أما بالنسبة لمرضى EATL فيحمل هؤلاء المرضى إنذاراً سيئاً واستجابة سيئة للعلاج ولكن شيوعه أقل بكثير من B-cell Lymphoma كما تبين في دراسة عام 2013<sup>(18)</sup>. نلاحظ أنه لا توجد لاقعة واضحة بين الشكل العياني للآفة والنمط النسيجي . فالنمط النسيجي يمكن أن يأخذ أي شكل عياني<sup>(19)</sup>. وأهمية دور التلويينات المناعية لتأكيد التشخيص وتفریق باللمفوما عن الأنماط الأخرى للخباثات<sup>(20,21)</sup>.

### الاستنتاجات والتوصيات

1. يفضل دائماً إجراء الاستقصاءات التنظيرية عند المرضى ذوي الشكايات الهضمية حيث أن الكشف المبكر عن الإصابة له أهمية في تحقيق نسب أكبر من الشفاء والهودة ، ومن الجيد أن يخضع المرضى لإجراء خزعات متعددة ومكررة من أماكن متفرقة من السبيل الهضمي عبر التنظير والتلويين المناعي للتشخيص الأكيد للمرض بما يفيد في تحديد الخطة العلاجية والإنذار ،
2. ويعتبر تحري الملوية البوابية أمر هام في بعض الحالات بسبب ارتفاع معدل الاستجابة للعلاج الدوائي الثلاثي وخاصة في ال LOW GRADE MALT LYMPHOMA .
3. من الضروري التعاون بين أطباء أمراض الدم وأطباء أمراض الهضم والجراحة والأورام لوضع الخطة الأكثر ملاءمة لعلاج كل مريض على حدة مع الاهتمام بكل متغيرات المريض من العمر والجنس والحالة العامة والنمط النسيجي للمفوما.

### Reference

1. Jamil A, Mukkamalla SKR. Lymphoma. [Updated 2020 Aug 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560826/>
2. Storck, K., Brandstetter, M., Keller, U., & Knopf, A. (2019). Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. Head & face medicine, 15(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13005-018-0186-0>
3. Massone C, Chott A, Metze D, Kerl K, Citarella L, Vale E, Kerl H, Cerroni L. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin: a morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. Am J Surg Pathol. 2004 Jun;28(6):719-35. doi: 10.1097/01.pas.0000126719.71954.4f. PMID: 15166664.

4. Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, Calonje E, Spittle M, Crocker J, Russell-Jones R. Blastic natural killer cell and extranodal natural killer cell-like T-cell lymphoma presenting in the skin: report of six cases from the UK. *Br J Dermatol*. 2003 Mar;148(3):507-15. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05227.x. PMID: 12653743.
5. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*. 1982 May 15;49(10):2112-35.
6. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*. 1993 Mar 15;71(6):2062-71.
7. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*. 1998 Aug;16(8):2780-95.
8. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. [Updated 2020 Dec 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
9. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2373-80.
10. Mauermann ML. Neurologic Complications of Lymphoma, Leukemia, and Paraproteinemias. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Jun;23(3, Neurology of Systemic Disease):669-690.
11. Hammack J, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurology*. 1992 Oct;42(10):1938-43.
12. Diffuse large B-cell lymphomas with plasmablastic/plasmacytoid features are associated with TP53 deletions and poor clinical outcome. Simonitsch-Klupp I, Hauser I, Ott G, Drach J, Ackermann J, Kaufmann J, Weltermann A, Greinix HT, Skrabas C, Dittrich C, Lutz D, Pötter R, Mannhalter C, Lechner K, Chott A, Jaeger U *Leukemia*. 2004 Jan; 18(1):146-55.
13. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, Gay EG, Langer CJ *Head Neck*. 2009 Jun; 31(6):748-58.
14. Hodgkin lymphoma involving extranodal and nodal head and neck sites: characteristics and outcomes. Iyengar P, Mazloom A, Shihadeh F, Berjawi G, Dabaja B *Cancer*. 2010 Aug 15; 116(16):3825-9.
15. Localised extranodal lymphoma of the head and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience (1971-2000). (Hart S, Horsman JM, Radstone CR, Hancock H, Goepel JR, Hancock BW *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004 May; 16(3):186-92.
16. Population-based prognostic factors for survival in patients with Burkitt lymphoma: an analysis from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ *Cancer*. 2013 Oct 15; 119(20):3672-9.
17. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization classification of tumours IARC press. France: Lyon; 2008

18. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W., Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 06;381(9873):1203-10.
19. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, Matasar MJ. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165.
20. Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J, Radford JA, Wolf M, Clawson SM, Stenning SP, Yule CL, Jack AS., UK National Cancer Research Institute Lymphoma Clinical Studies Group. Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2248-60.
21. Feng HN, Shao XX, Bu P, Zhang F, Wang YJ, Xi YF, Guo WN. [Expression of CDK6 and FOXM1 in peripheral T-cell lymphoma and their significance]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020 Jun 08;49(6):594-600