

The utility of IPS in predicting response to ABVD regimen in patients with Hodgkin Lymphoma in Tishreen University Hospital, Lattakia, Syria

Dr. Firas Hussein *

Dr. Suzan samra **

Hasan khalil ***

(Received 4 / 6 / 2022. Accepted 25 / 7 / 2022)

□ ABSTRACT □

In the recent years, there has been a significant development in the treatment of Hodgkin's lymphoma, which has significantly improved patients' survival. However, determining the type and intensity of the appropriate treatment protocol for each patient is as important as developing new and advanced treatments. It becomes clear to us the importance of developing prognostic systems to coincide with the development of treatments. International prognostic score (IPS) is the most common prognostic indicator in Hodgkin's lymphoma, used in many Western countries. Hence, the objective of our research is to verify the utility of IPS in predicting treatment response in our local patients of both stages of disease (early, advanced). According to our research, IPS showed a poor ability to predict response to treatment in early stage disease (P value = .663), but it showed high efficiency in advanced disease (P value = .039) and (sensitivity 81.8%, negative predictive value 90%). It becomes clear the importance of introducing IPS as a routine procedure to predict a complete response to ABVD in patients newly diagnosed with advanced Hodgkin Lymphoma. We also recommend re-evaluating the factors that constitute IPS and re-evaluating their threshold values in order to make this indicator more relevant to our local patients in all stages

Keywords: Hodgkin Lymphoma, International prognostic Score, Prognosis, Response to Treatment

* Associate professor- Department of Internal Medicine(Clinical Hematology)- Faculty of Medicine-Tishreen University- Lattakia- Syria

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

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

فائدة المشعر الإنذاري IPS في توقع الاستجابة على ABVD لدى مرضى لمفوما هودجكن في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية، سوريا

د. فراس حسين *

د. سوزان سمرة **

حسن خليل ***

(تاريخ الإيداع 4 / 6 / 2022. قُبِلَ للنشر في 25 / 7 / 2022)

□ ملخص □

حدث تطور هائل في مجال علاج لمفوما هودجكن، والذي حسّن من بقيا المرضى بشكل واضح، لكن تحديد نوع وكثافة العلاج المناسب لكل حالة مرضية لا تقل أهمية عن تطوير علاجات جديدة، وهنا تظهر أهمية تطوير أنظمة إنذارية للأمراض السرطانية تزامنا مع تطوير الخطط العلاجية الجديدة. يعد المشعر الإنذاري العالمي International Prognostic Score (IPS) من المشعرات الإنذارية الأكثر شيوعا في لمفوما هودجكن، ومستخدم في العديد من البلدان الغربية. وهنا يتجلى هدف بحثنا في التحقق من قدرة IPS في التنبؤ بالاستجابة العلاجية لدى مرضى لمفوما هودجكن في كلا مرحلتي المرض (الباكر، المتقدم) في بلدنا.

أظهر مشعر IPS قدرة ضعيفة على التنبؤ بالاستجابة العلاجية في حالة المرض الباكر ($P \text{ value} = 0.663$)، لكنه أظهر قدرة جيدة في حالة المرض المتقدم ($P \text{ value} = 0.039$) وكذلك (حساسية 81.8%، قيمة تنبؤية سلبية 90%). مما سبق يتضح أهمية ادخال IPS كإجراء روتيني لتقدير الإنذار وذلك فقط في حالة مرضى لمفوما هودجكن المتقدم، وكذلك نوصي بإعادة تقييم العوامل السبعة المشكلة لـ IPS وإعادة النظر بقيمها العتبية بغية جعل هذا المشعر أكثر ملاءمة لمرضانا المحليين.

الكلمات المفتاحية: لمفوما هودجكن، المشعر الإنذاري العالمي، الإنذار، الاستجابة العلاجية

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

** مدرس - قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

*** طالب دراسات عليا (ماجستير) - قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

مقدمة

لمفوما هودجكن Hodgkin Lymphoma (HL) هي ورم خبيث يصيب الأنسجة للمفاوية، ينشأ على حساب الخلايا للمفاوية البائية (1، 2). الآلية الإراضية لا تزال غير واضحة، ومع ذلك وجد أن هناك ترابط بين الإصابة بفيروس إيشتاين بار (EBV) وبين الإصابة ب HL (3). يتميز داء هودجكن بوجود خلايا ريدستيرنبرغ Reed-Sternberg (RS) وهي خلايا لمفاوية بائية شاذة تمثل الخلايا الورمية في هذا المرض (4). باعتبار أن معظم الخلايا تملك واسمات خلوية مناعية تقوم بوظيفة الاتصال بين الخلايا من أجل تنظيم وظائف العضوية (5)؛ فإن الواسمات التي تمتلكها خلايا RS هي CD15 و CD30. من الجدير بالذكر أن هناك تشابه ما بين داء هودجكن والايبيضاض للمفاوي المزمن (CLL) من حيث الخلايا المنشأ للخلايا الورمية وهي الخلايا للمفاوية البائية وتحديدا (Pre-B) cell (6). تتوافق HL مع مضاعفات عديدة أهمها: الإصابات الحركية التي تتجلى بالآلام العظمية (60%) من المرضى (7)، وكذلك يحدث تليف في النقي بنسبة (20%)، لذلك تبرز أهمية إجراء خزعة النقي بغية الوصول إلى تصور دقيق حول مدى تقدم وانتشار المرض (8). تعتبر HL من الأورام الشائعة نسبيا في سوريا حيث تحتل المرتبة 15 من حيث الانتشار مقارنة ببقية الأمراض السرطانية (9)، ومعدل الإصابة السنوية في سوريا حوالي 10000/4 (10) وبأرجحية لإصابة الذكور بنسبة M:F=1.5:1 (11). تعتبر HL من الأمراض ذات الاستجابة العلاجية الجيدة (12)، ولا يقتصر هذا النجاح العلاجي على البلدان المتقدمة حيث تم تسجيل معدلات عالية للبقاء على قيد الحياة في العديد من البلدان النامية (2، 13، 14). بالرغم التقدم الكبير الحاصل في مشاركة العلاج الكيميائي والشعاعي لا يزال هناك نسبة هامة من المرضى يعانون من النكس أو التعنيد على العلاج الأولي (15)، كذلك لا يزال هناك نسبة هامة من المرضى يصابون باختلاطات العلاج طويلة الأمد (16، 17)، الأمر الذي جعل التركيز الحالي منصب على تصميم خطط علاجية تزيد معدلات الشفاء وتقلل من التأثيرات السمية (12). اختيار الخطة العلاجية المناسبة لكل مريض تعتمد على استخدام العوامل الإنذارية لتقييم شدة المرض، وهنا نؤكد أن تطوير مشعرات الإنذار لا يقل أهمية عن تطوير العلاجات الجديدة.

تم البحث مطولا عن مشعرات إنذارية للتنبؤ بمدى قابلية مرضى السرطان عموما للاستجابة على العلاج وبمدى قابليتهم للبقاء دون تطور أو نكس المرض أو الوفاة، ولعل أبسط هذه المشعرات والذي يستخدم في العديد من الأمراض السرطانية هو معايرة العناصر النادرة ضمن سوائل الجسم الحيوية (18). لكن في حالة لمفوما هودجكن يعتبر التصوير الومضاني بالغالسيوم-67 المشع Gallium-67 Scintigraphy أهم المشعرات الإنذارية ويفيد أيضا بتقييم النتائج العلاجية (19). لكن هذا الإجراء غير متاح لمعظم مرضانا. وهنا تبرز أهمية المشعرات البسيطة الأخرى والمتاحة لجميع المرضى كالمشعر الإنذاري العالمي International Prognostic Score (IPS) الذي وضع من قبل الباحث HasenClever عام 1998 (20) والذي وجد أن العوامل السبعة التالية: الجنس: مذكر، العمر أكبر أو يساوي 45 عام، تعداد كريات بيض أكبر من 15000 cell/mcL، تعداد للمفاويات أقل من 600 cell/mcL أو نسبة للمفاويات أقل من 8%، قيمة الهيموغلوبين أقل من 10.5 g/dL، قيمة الألبومين أقل من 4 g/dL وأن يكون المريض بالدور السريري IV من المرض، هي عوامل إنذارية هامة لذلك تم تضمينها في هذا المشعر حيث تم إعطاء نقطة في حال ايجابية كل عامل من العوامل السابقة، وبالتالي المرضى ذوي قيم IPS منخفضة من المتوقع أن يكونوا أفضل إنذارا من المرضى ذوي قيم IPS مرتفعة. لقد تم إدخال نظام IPS في العديد من البلدان الغربية، لكن هذا الاستخدام مقتصر على

المرضى ذوي المرض المتقدم، لأنه بحسب العديد من الدراسات تم ايجاد أن أهميته الإنذارية تقتصر على المراحل المتقدمة فقط من المرض (20-23). تتجلى أهمية هذا البحث في تقييم قدرة IPS كمسعر تنبؤي لقابلية الاستجابة العلاجية على الـ ABVD لدى مرضانا المحليين، وذلك بغية المساهمة في اتخاذ القرار العلاجي المناسب.

طرائق البحث ومواده

تم إجراء دراسة مستقبلية Prospective Cohort، والتي شملت 84 مريض HL مشخصين حديثاً ومراجعين لشعبة المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي (URCTUH) ومحققين معايير الإدخال التالية: تشخيص مؤكد بلمفوما هودجكن الكلاسيكية من خلال الدراسة المناعية النسيجية Immunohistochemistry (IHC)، أعمار أكبر أو تساوي 16 عام، لم يتلقوا العلاج بعد، لا يملكون تاريخ سابق من الخباثات أو من عوز المناعة، سلبية الإصابة بفيروس HIV وتقرر علاجهم حسب بروتوكول ABVD مع العلاج الشعاعي.

تم جمع البيانات بشكل مستقبلي في الفترة ما بين حزيران 2020 وكانون الثاني 2021. تم الحصول على موافقة مستتيرة من كامل المرضى تؤكد على رغبتهم بالمشاركة. شملت عينتنا 41 مريض HL بأدوار سريرية باكرة Early Stages تم تشخيصهم بالأدوار السريرية: (I,II) و 43 مريض بمرحلة المرض المتقدم Advanced Stages (III,IV). تم إجراء تعداد الدم الكامل الخماسي (CBC) ومعايرة الألبومين Alb في بلازما المرضى، تم إجراء التحليلان السابقان وقت التشخيص وقبل تلقي أي علاج. تم حساب المسعر الـ IPS اعتماداً على: القصة المرضية، الموجودات السريرية والشعاعية ونتائج تحاليل الـ CBC وألبومين البلازما.

تم تقسيم مرضى HL ذو المراحل الباكرة إلى مجموعتين بحسب قيم IPS: مجموعة المرضى اللذين لديهم قيمة IPS أكبر أو تساوي 3 (20 مريض)، والمجموعة الثانية والتي تضم المرضى ذوي قيم IPS أصغر من 3 (21 مريض). وينفس الطريقة تم تقسيم مرضى HL المتقدم (43 مريض) إلى مجموعتين: مجموعة المرضى اللذين لديهم $IPS \geq 3$ وتضم 23 مريض والمجموعة الثانية ($IPS < 3$) وتضم 20 مريض. تم اعتماد قيمة $IPS=3$ كنقطة القطع التي تفصل بين المرضى وذلك اعتماداً على ما وجدناه في الأدب الطبي العالمي (16). تم اعتماد معايير الاستجابة على العلاج حسب تصنيف Lugano المعتمد على التصوير المقطعي المحوسب (CT) Computed Tomography (24). اعتبر المريض أنه ذو استجابة جيدة على العلاج في دراستنا في حال حدوث هودة تامة بعد تلقي أو قبل انتهاء الخطة العلاجية المقررة دون الحاجة إلى أشواط علاجية إضافية، وما عدا ذلك فإنه يعتبر ذو استجابة سيئة على العلاج.

تم تحليل البيانات باستخدام برنامج SPSS V.24، تم اعتبار الفروق ذات أهمية إحصائية إذا كانت p value أصغر من 0.05. لتوصيف المتغيرات الكيفية في العينة: قمنا بالاعتماد على النسب المئوية والأشكال البيانية (Pei Chart) و (Bar Chart).

لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام اختبار (Fisher's exact test) بغية دراسة أهمية الفروق بين مجموعات الدراسة، تم حساب الحساسية، النوعية، القيمة التنبؤية الإيجابية، القيمة التنبؤية السلبية والدقة التشخيصية (Diagnostic Effectiveness) للمسعر الـ IPS في كلا مجموعتي الدراسة (مجموعة المرض الباكر ومجموعة المرض المتقدم)

النتائج

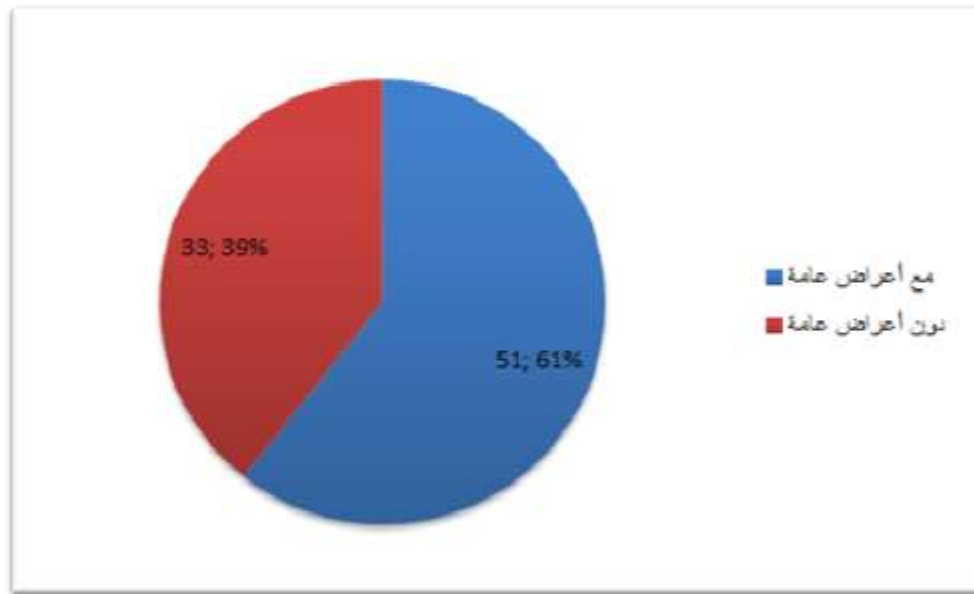
شارك في الدراسة 84 مريض HL كلاسيكية من المراجعين لشعبة المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى تشرين الجامعي (URCTUH) بين 2020/6 حتى 2021/1. يلخص الجدول التالي الخصائص السريرية والمخبرية لمرضى الدراسة:

الجدول (1): الخصائص السريرية والمخبرية لمرضى العينة وفقاً لمجموعات المرض

المرض المتقدم		المرض الباكر		الخصائص	
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
%28.6	24	%22.6	19	ذكر	الجنس
%22.6	19	%26.2	22	أنثى	
%27.4	23	%17.9	15	أكبر أو يساوي 45 عام	العمر
%23.8	20	%30.9	26	أصغر من 45 عام	
%21.4	18	%27.4	23	أكبر أو يساوي من 4 g/ dL	الألبومين
%29.8	25	%21.4	18	أصغر من 4g/ dL	
%36.9	31	%28.6	24	أكبر أو يساوي من 10.5g/dL	الهيموغلوبين
%14.3	12	%20.2	17	أصغر من 10.5g/dL	
%7.1	6	%9.5	8	أكبر أو يساوي 15000 cell/mcL	تعداد الكريات البيض
%44	37	%39.4	33	أصغر من 15000 cell/mcL	
%50	42	%48.8	41	أكبر أو يساوي 600 cell/mcL	تعداد اللمفاويات
%1.2	1	%0	0	أصغر من 600 cell/mcL	

توزيع عينة الدراسة حسب وجود الأعراض العامة B Symptoms:

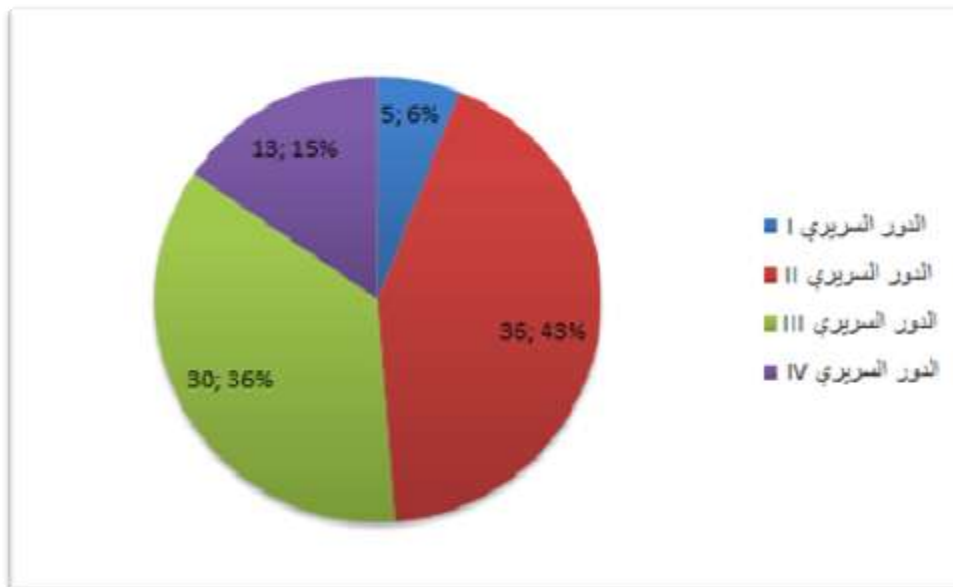
شوهدت الأعراض العامة لدى 51 مريض (61%)، بالمقابل 33 مريض (39%) لا يملك أعراض عامة.



الشكل (1): توزيع العينة حسب وجود الأعراض العامة

توزيع عينة الدراسة حسب Ann Arbor Staging:

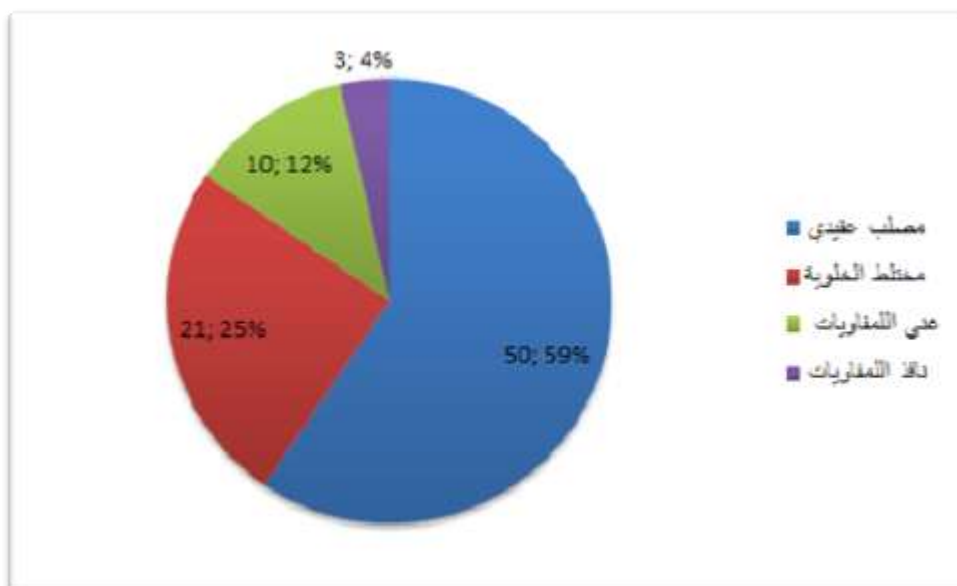
يتوزع المرضى بحسب تصنيف Ann Arbor إلى 5 (5.9%) مرضى في الدور السريري I، 36 مريض (42.9%) في الدور السريري II، 30 مريض (35.7%) في الدور السريري III و 13 مريض (15.5%) في الدور السريري IV.



الشكل (2): توزيع العينة حسب الدور السريري

توزع عينة الدراسة حسب النمط النسيجي Histological Subtype:

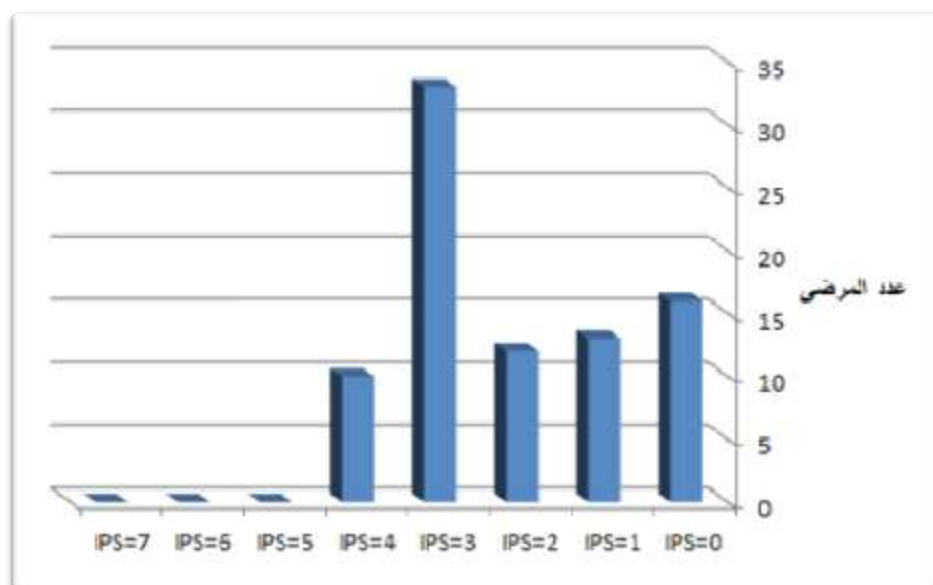
يملك غالبية المرضى النمط النسيجي المصلب العقيدي 50 مريض (59.5%) يليه نمط مختلط الخلية لدى 21 مريض (25%) ثم نمط الغني باللمفاويات 10 مريض (11.9%) و أخيرا نمط نافذ اللمفاويات لدى 3 مريض (3.6%).



الشكل (3): توزع العينة حسب النمط النسيجي

توزع عينة الدراسة حسب قيم الـ IPS:

تم حساب IPS لمرضى العينة، كان عدد هنالك 16 مريض يملك IPS=0، 13 مريض يملك IPS=1، 12 مريض يملك IPS=2، 33 مريض يملك IPS=3 و 10 مريض يملكون IPS=4، لم يتم تسجيل أي مريض يملك أكبر من 4. (الشكل 4)



الشكل (4): توزع العينة حسب قيم IPS

بالنسبة للمرضى ذوي HL بالمراحل الباكرة: كان هنالك 21 مريض لديه قيمة IPS أصغر من 3؛ بعد إنهاء العلاج المقرر لهؤلاء المرضى وجد أن 19 من هؤلاء المرضى يملكون استجابة علاجية جيدة. وكذلك تم ملاحظة أنه من بين 20 مريض ذو IPS أكبر أو يساوي 3 كان هنالك 3 مريض سيئي الاستجابة العلاجية.

الجدول (2): نتائج الاستجابة العلاجية حسب تقسيم الـ IPS في حالة المرض الباكر

Pvalue Fisher's Exact Test	استجابة سيئة	استجابة جيدة	
.663	3	17	IPS أكبر أو يساوي 3
	2	19	IPS أصغر من 3

لم نجد فرق هام إحصائياً بين الاستجابة العلاجية للمرضى اللذين لديهم IPS أصغر من 3 واللذين لديهم IPS أكبر أو يساوي 3 في حالة المرض الباكر.

أما بالنسبة لمرضى HL المتقدم: كان هنالك 20 مريض لديهم قيمة IPS أصغر من 3. بعد المتابعة تبين أنه من بين هؤلاء الـ 20 مريض كان يوجد 18 مريض ذو استجابة علاجية جيدة، ومن بين 23 مريض يملكون قيم IPS أكبر أو تساوي 3 وجدنا 9 مريض كانوا ذو استجابة سيئة.

الجدول (3): نتائج الاستجابة العلاجية حسب تقسيم الـ IPS في حالة المرض المتقدم

Pvalue Fisher's Exact Test	استجابة سيئة	استجابة جيدة	
.0394	9	14	IPS أكبر أو يساوي 3
	2	18	IPS أصغر من 3

كان هنالك فرق هام إحصائياً بين الاستجابة العلاجية للمرضى اللذين لديهم IPS أصغر من 3 واللذين لديهم IPS أكبر أو يساوي 3 في حالة المرض المتقدم.

تم حساب كل من (الحساسية، النوعية، القيمة التنبؤية الإيجابية PPV، القيمة التنبؤية السلبية NPV، قيمة Likelihood Ratio (LD+, LD-)، الدقة التشخيصية (Diagnostic Effectiveness) والخطر النسبي (Relative Risk) لمشعر الـ IPS لكل من مجموعة المرض الباكر ومجموعة المرض المتقدم، فكانت النتائج كما في الجدول التالي:

الجدول (4): مقارنة كفاءة الـ IPS بحالتي المرض المحدود والمتقدم

	حالة المرض الحدود	حالة المرض المتقدم
الحساسية	60%	81.8%
النوعية	52.8%	56.25%
القيمة التنبؤية الايجابية	15%	39.1%

القيمة التنبؤية السلبية	90.5%	90%
Likelihood ratio (+)	1.27	1.87
Likelihood ratio (-)	0.76	0.32
الدقة التشخيصية (Diagnostic) (Effectiveness)	53.7%	62.8%
الخطر النسبي (RR)	1.575	3.9

نلاحظ من الجدول السابق أن قيمة الحساسية والقيمة التنبؤية الإيجابية والخطر النسبي للمشعر IPS أعلى لدى مجموعة المرض المتقدم.

تم دراسة العلاقة بين كل عامل من عوامل الـ IPS والاستجابة العلاجية، فكانت النتائج كما هي موضحة في الجدول (5):

الجدول (5): العلاقة بين الاستجابة العلاجية والعوامل المشككة لـ IPS

P value Fisher's exact test	عدم حدوث استجابة علاجية تامة (16 مريض)		استجابة علاجية تامة (68 مريض)		الخصائص	
	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد		
0.166	68.75%	11	47%	32	ذكر	الجنس
	31.25%	5	53%	36	أنثى	
1.	43.75%	7	45.6%	31	أكبر أو يساوي 45 عام	العمر
	56.25%	9	54.4%	37	أصغر من 45 عام	
0.706	18.75%	3	14.7%	10	موجود	الدور السريري الرابع
	81.25%	13	85.3%	58	غير موجود	
0.166	31.25%	5	52.9%	36	أكبر أو يساوي من 4 g/ dL	الألبومين
	68.75%	11	47.1%	32	أصغر من 4 g/ dL	
0.397	56.25%	9	67.6%	46	أكبر أو يساوي من 10.5 g/ dL	الهيموغلوبين
	43.75%	7	32.4%	22	أصغر من 10.5 g/ dL	
0.454	25%	4	14.7%	10	أكبر أو يساوي 15000 cell/mcl	تعداد الكريات البيض
	75%	12	85.3%	58	أصغر من 15000 cell/mcl	
1.	%100	16	98.5%	67	أكبر أو يساوي cell/mcl 600	تعداد اللمفاويات
	%0	0	1.5%	1	أصغر من cell/mcl 600	

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود أهمية إحصائية لأي عامل من العوامل المشكلة لا IPS بشكل منفرد في التنبؤ بالاستجابة العلاجية.

المناقشة

في دراستنا كان معدل إصابة الذكور أكبر من معدل إصابة الإناث وهذا يتفق مع معظم الدراسات المحلية (2، 25) والعالمية (20، 26). كان توزيع مرضى عينتنا حسب تصنيف Ann arbor كالتالي: 5.8%، 44.2%، 33.2%، 16.8% للأدوار السريرية I-II-III-IV على الترتيب، وهذا يتشابه إلى حد كبير مع ما وجدته الباحث Hussein بدراسة أجراها على مرضى HL المقبولين في مركز الأورام نفسه الذي أجرينا فيه دراستنا لكن في الفترة ما بين 2011 و 2015 (25)، لكن هذا التوزيع يختلف قليلا عما وجدته الباحث Porrata (26) في الولايات المتحدة الذي وجد نسبة انتشار الدور السريري IV كان 26% أعلى مما وجدناه (15.5%)، ووجد نسبة انتشار الدور السريري II 36.5% بينما في دراستنا كان أعلى (42.9%). كان توزيع عينتنا بحسب النمط النسيجي 59.5%، 25%، 11.9%، 3.6% لأنماط النسيجية LD-LR-MC-NS على الترتيب وهذا يتفق أيضا مع ما وجدته الباحث Hussein (25) الذي وجد أن النمط NS هو الأكثر انتشارا ويليه MC ثم LR وأخيرا النمط LD، لكن يختلف مع ما وجدته Porrata (26) الذي وجد نسبة النمط MC كان 15.5% أقل مما وجدناه لدى مرضانا. ما سبق يؤكد اختلاف تظاهرات HL باختلاف الأعراق وهذا ينسجم مع ما وجدته الباحث Hamdi (27). لم نجد أي مريض يملك IPS أكبر من 4 وهذا لا يتفق مع العديد من الباحثين الغربيين أمثال Hasenclever (20)، Moccia (21)، Axdorph (22) و Diefenbach (28) الذين وجدوا نسبة مرتفعة نسبيا من المرضى الذين يملكون قيم IPS مرتفعة (أكبر من 4). هذا الاختلاف يمكن تفسيره بأن ثلاثة عوامل فقط من IPS منتشرة نسبيا بين مرضانا (العمر أكبر من 45 عام، الجنس: ذكر، Alb أصغر من 4) أما بقية العوامل (Hb أقل من 10.5 g/ dL، WBC أكبر من 15000 cell/ mL، ALC أقل من 600 cell/ mL أو من 8%، وجود مرض بالدور السريري الرابع) فهي عوامل ذات قيم منظرية من الصعب إيجادها إلا في حالات المرض المتقدمة. وبالتالي في حالات المرض الغير متفائمة (كما في حالة معظم عينتنا) من الصعب إيجاد قيم IPS أكبر من 3. المرضى ذوو HL بالمرحل الباكرة والذين يملكون قيم IPS منخفضة (أقل من 3) لم يظهروا استجابة علاجية هامة إحصائيا مقارنة مع مجموعة IPS المرتفع (الأكبر من 3) Pvalue=0.663، النتيجة السابقة تتفق مع الباحثان Hasenclever (20) و Franklin (23). أما في حالة المرض المتقدم أظهرت مجموعة المرضى ذات قيم IPS أصغر من 3 استجابة للعلاج أفضل بشكل هام إحصائيا من مجموعة المرضى ذات IPS مرتفع (Pvalue=0.0394) أي أن الـ IPS ذو كفاءة جيدة بتوقع الاستجابة الكاملة على الـ ABVD بحالة المرض المتقدم، وهذا يتفق مع الباحث Moccia (21)، Axdorph (22) و Diefenbach (28). يظهر الجدول (4) تقييم للمشعر IPS في كلا المجموعتين المرضيتين، كانت قيم الحساسية مرتفعة للـ IPS بحالة المرض المتقدم مقارنة مع حالة المرض الباكر (81.8% و 60% على التوالي)، بينما كانت القيمة التنبؤية السلبية مرتفعة في كلا المجموعتين (90.5% للباكر و 90% للمتقدم). كانت قيمة الخطر النسبي Relative Risk (RR) بحالة المرض المتقدم 3.9، وهذا يعني أن مرضى HL المتقدم والذين لديهم IPS أكبر أو يساوي 3 لديهم معدل خطورة لفشل العلاج أكبر بـ 3.9 مرة من مرضى هودجكن المتقدم ذو IPS أصغر من 3، بينما في حالة المرض الباكر كانت قيمة (RR=1.575) وهذا يؤكد عدم كفاءة الـ IPS بحالة المرض الباكر. لم يظهر الـ IPS قيم Likelihood ratios هامة

في كلا مجموعتي الدراسة. بدراسة العلاقة بين الاستجابة العلاجية وكل عامل من العوامل السبعة المشكلة لـ IPS كما هو موضح في الجدول (5)، لم نجد أية أهمية إحصائية لأي عامل بمفرده. هذه النتيجة تؤكد ضرورة تعديل عدد العوامل المكونة لـ IPS وهذا يتفق مع الباحث Diefenbach (28) الذي تقصى فعالية مشعر الـ IPS المعدل (IPS_3) الذي يضم 3 عوامل إنذارية هي (العمر أكبر أو يساوي 45 عام، قيمة الهيموغلوبين أقل من 10.5 g/dL وأن يكون المريض بالمرحلة السريرية الرابعة من المرض) ووجد أن الـ IPS_3 لا يقل كفاءة مقارنة مع الـ IPS_7 (28). وكذلك يتفق مع الباحث Ganesan الذي تقصى أيضا كفاءة الـ IPS_3 ووجد أنه يمكن أن يغني في بعض الحالات عن الـ IPS_7 (29). كذلك تؤكد النتيجة السابقة (الموضحة بالجدول (5)) على ضرورة تعديل القيم العتبية للعوامل المكونة لـ IPS، مثلا القيمة العتبية لـ Alb والـ Hb ضمن الـ IPS كانت 4 g/dL و 10.5 g/dL على التوالي، وهما نفس القيم العتبية التي تشخص نقص الألبومين وفقر الدم لدى الأصحاء ومن غير المقبول أن تكون القيم العتبية متشابهة بحالة مرضى HL مع الأصحاء. أما بالنسبة للقيم العتبية لـ WBC والـ ALC فهي قيم متطرفة وغير منتشرة لدى مرضانا المحليين (من 84 مريض كان هناك مريض واحد يملك ALC أصغر من cell/600mcl و 14 مريض يملك WBC أكبر من 15000 cell/ mcl).

الاستنتاجات والتوصيات

مشعر IPS ذو كفاءة جيدة للتنبؤ بالاستجابة الجيدة على ABVD وذلك لدى مرضى هودجكن المتقدم وبالتالي فإننا نوصي باستخدامه كمشعر إنذاري للتنبؤ بالاستجابة على الـ ABVD وذلك فقط للمرضى المشخصين حديثا ببدء هودجكن متقدم (الأدوار السريرية III,IV). وكذلك نوصي بإعادة تقييم العوامل السبعة المشكلة لـ IPS وإعادة تقييم قيمها العتبية بغية جعل هذا المشعر أكثر ملاءمة لمرضانا المحليين، وجعله أيضا ذو كفاءة أفضل حتى في حالة المرضى ذو المراحل الباكرة.

Reference

1. Salati M, Cesaretti M, Macchia M, El Mistiri M, Federico M. Epidemiological overview of Hodgkin lymphoma across the mediterranean basin. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. 2014;6(1).
2. Akel S. الخصائص السريرية والنسجية ونتائج المعالجة للمفوما هودجكن في المنطقة الساحلية السورية. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2021;43(4).
3. عند مرضى اللفومات وعلاقته EBV جرجس م، يازجي ه، محمد أ. دراسة معدل الإصابة بفيروس ابشتاين بار Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2018;40(5).
4. Ammon A, Nasser H. التحري عن المظاهر الفموية لدى مرضى لمفوما هودجكن في مشفى تشرين الجامعي. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2020;42(6).
5. جرجسم، جالق ر، بدور م. أهمية التنميط المناعي في تشخيص وإنذار الأمراض الدموية الخبيثة مع التركيز على B-CLL. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2008;30(2).
6. Hussain F, Akel S, Artin S. Expressing cd38 as an important prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2019;41(6).
7. الدوك، جرجس م، الظماطي س. التظاهرات الحركية للاعتلالات الدموية خيرة مشفى الأسد الجامعي بين عامي 2003-2002. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2004;26(4).

8. حسين ف، أحمد ع، محمد نح. دور خزعة وبزل النقي في تشخيص الأمراض الدموية وغير الدموية (السليمة والخبيثة). Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2017;39(5).
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
10. Diop A. 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. Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series 2021; Vol. 43 No. 3 (2021):13.
11. الشهابي ز، صالح ر. المفومات خارج العقدية والأفات المتعلقة بها. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2004;26(4).
12. Rathore B, Kadin ME. Hodgkin's lymphoma therapy: past, present, and future. Expert opinion on pharmacotherapy. 2010;11(17):2891-906.
13. Büyükkapu-Bay S, Corapcioglu F, Aksu G, Anik Y, Demir H, Erçin C. Prognostic factors and treatment results of pediatric Hodgkin's lymphoma: A single center experience. The Turkish journal of pediatrics. 2015;57(4):359.
14. Jain S, Kapoor G, Bajpai R. ABVD-Based Therapy for Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Lessons Learnt in a Tertiary Care Oncology Center in a Developing Country. Pediatric blood & cancer. 2016;63(6):1024-30.
15. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. New England Journal of Medicine. 2011;365(3):203-12.
16. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2016;374:2419-29.
17. de Vries S, Schaapveld M, Kardaun JW, de Bruin KH, Krol AD, Lugtenburg PJ, et al. Comparing causes of death of Hodgkin lymphoma and breast cancer patients between medical records and cause-of-death statistics. Clinical epidemiology. 2018;10:1523.
18. Khalil MM, Zraiki S, Khayat MI. Evaluation of the salivary zinc assay as a potential diagnostic tool in potential malignant and malignant lesions of the oral cavity. Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology. 2019;31(4):293.
19. شبيب ح. تقييم الإنذار لداء هودجكن بعد المعالجة الكيماوية باستخدام الغاليوم المشع 67. Tishreen University Journal-Medical Sciences Series. 2013;35(4).
20. Hasenclever D, Diehl V, Armitage JO, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E, et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. New England Journal of Medicine. 1998;339(21):1506-14.
21. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. Journal of clinical oncology. 2012;30(27):3383-8.
22. Axdorph U, Sjöberg J, Grimfors G, Landgren O, Porwit-MacDonald A, Björkholm M. Biological markers may add to prediction of outcome achieved by the International Prognostic Score in Hodgkin's disease. Annals of oncology. 2000;11(11):1405-11.
23. Franklin J, Paulus U, Lieberz D, Breuer K, Tesch H, Diehl V, et al. Is the international prognostic score for advanced stage Hodgkin's disease applicable to early stage patients? Annals of oncology. 2000;11(5):617-24.
24. Kulkarni NM, Pinho DF, Narayanan S, Kambadakone AR, Abramson JS, Sahani DV. Imaging for oncologic response assessment in lymphoma. American Journal of Roentgenology. 2017;208(1):18-31.
25. Hussein F. Relationship between pretreatment serum LDH and clinical characteristics, laboratory findings and histological type in Hodgkin lymphoma patients: A Single Center Experience in Syria. J Cancer Res oncobiol. 2021 Mar;(4)1:132.

26. Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, Habermann TM, Witzig TE, Inwards DJ, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2012;97(2):262.
27. Hamdi L, Creidy R, Raphael M, Khelifa R, Krzysiek R, Besson C. Lymphopenia and Hodgkin lymphoma: Prognosis and physiopathological significance. *Hématologie*. 2013;19(5):334-9.
28. Diefenbach CS, Li H, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *British journal of haematology*. 2015;171(4):530-8.
29. Ganesan P, Dhanushkodi M, Ganesan TS, Radhakrishnan V, Kannan K, Sundersingh S, et al. Prognostic utility of the IPS 3 score for predicting outcomes in advanced Hodgkin lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019;19(2):116-22.