شبكة المعلومات الجامعية

بسم الله الرحمن الرحيم

شبكة المعلومات الجامعية

شبكة المعلومات الجامعية

التوثيق الالكتروني والميكروفيلم

شبكة المعلومات الجامعية

جامعة عين شمس

التوثيق الإلكتروني والميكروفيلم

قسم

نقسم باللّه العظيم أن المادة التي تم توثيقها وتسجيلها
علي هذه الأقراص المدمجة قد أعدت دون أية تغيرات

يجب أن

تحفظ هذه الأقراص المدمجة بعيدا عن الغبار

شبكة المعلومات الجامعية

بعض الوثائق الأصلية تالفة

شبكة المعلومات الجامعية

بالرسالة صفحات
لم ترد بالأصل

٩٤٧٨٤

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب

معالجة داء هودجكن بـ COPP و ABVD

دراسة مقارنة لنتائج المعالجة في مشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعي مع النتائج العالمية

Treatment of Hodgkin Disease with COPP and ABVD
Comparing of results of treatment in Al-Mowasat Uni. Hospital and Al-Assad Uni. Hospital with the results of the international series

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا
أعد في قسم الأمراض الباطنية – جامعة دمشق

إعداد
جلال الدين قطوم

إشراف
أ.م. آصف ديوب
أستاذ مساعد في كلية الطب جامعة دمشق

B
١١٦١٢

لا بد لنا بداية من أن نتوجه بالشكر الجزيل للأستاذ الدكتور آصف ديوب لتفضله بالإشراف على هذه الرسالة ولجهوده القيمة التي أعانتنا على إتمام هذه الدراسة. كما نتوجه بالشكر الجزيل إلى الأستاذ الدكتور محمد عدنان سومان عميد كلية الطب- جامعة دمشق والأستاذ الدكتور موفق نوفل لتفضلهما مشكورين مناقشة هذه الدراسة و لما أبدياه من ملاحظات قيمة أسهمت في إغناء موضوع الدراسة.

تتألف هذه الدراسة من قسمين: الدراسة النظرية والدراسة العملية.
تشمل الدراسة النظرية مراجعة لداء هودجكن مع استعراض الطرق المستخدمة لمعالجة هذا المرض شعاعياً و كيماوياً.
وتشمل الدراسة العملية مراجعة و تحليل لنتائج المعالجة الكيماوية البدئية لداء هودجكن لدى المرضى المراجعين لقسم الأمراض الدموية في مشفى المواساة و مشفى الأسد الجامعي.

الدراسة النظرية

مقدمة- تعريف داء هودجكن:

داء هودجكن هو خباثة لمفاوية تكاثرية تشكل حوالي ١ % من الخباثات المشخصة حديثاً في الولايات المتحدة. ويشكل ١١,٦٣ % من نسبة اللمفومات (إحصائية The Leukemia & Lymphoma Society 2001). يتظاهر عادةً باعتلال عقد لمفاوية معزول أو معمم أكثر ما يحدث في الأعمار الشابة مع أنه قد يحدث في أي عمر. يميل المرض للانتشار بشكل "مجاور".

معظم المرضى يأتون بإصابة في العقد اللمفاوية أو في العقد و الطحال. الشفاء ممكن حتى عندما يكون المرض متقدماً ويمكن إحداث الشفاء في حوالي ٨٠% من المرضى. تعتمد المعالجة على التقييم المرحلي الدقيق ويتم معالجة المرض المحدود بالأشعة بينما تتم معالجة المرض المتقدم بالعلاج الكيماوي.

إن المعالجة الناجحة لداء هودجكن كانت تجريبية ومعتمدة على فهم الملامح الإنذارية و أنماط الانتشار. ولم تكن معتمدة على فهم الآلية الإمراضية لداء هودجكن أو الخلية المنشأ للمرض. وكذلك فقد اعتمد النجاح السريري على دراسات استخدمت التقييم التشريحي المرضي متضمناً فتح البطن الاستقصائي.

وبسبب كون كلا المعالجة الشعاعية والكيماوية طرق علاجية شافية و كون العديد من المرضى الناكسين قابلين للشفاء يستعمل غالباً التقييم السريري وليس التقييم الجراحي كأساس لوضع الخطة العلاجية بدون ملاحظة نتائج سريرية سلبية.

إن نجاح المعالجة الـ salvage يعني أن ليس هناك توصية واحدة محددة لكل مرحلة من داء هودجكن. والمعالجة التي تعطي أفضل فترة خلو من المرض قد لا تكون هي المعالجة الأفضل على المدى البعيد. وبالنتيجة فعند اعتبار خطة علاجية لمراحل عديدة من داء هودجكن يمكن لنا تحديد فقط خيارات علاجية أكثر من تحديد مقاربة علاجية مفردة مفضلة. إن تدبير داء هودجكن ما يزال موضع جدل.

الوقوعات و الانتشار:

يشخص حوالي ٧٥٠٠ حالة جديدة من داء هودجكن كل سنة في الولايات المتحدة الأمريكية. تشكل نسبة إصابة الذكور إلى الإناث ١,٣-١,٤: ١

في معظم الدول المتقدمة اقتصادياً هناك توزع عمري ثنائي الطور Bimodal (مخطط ١-١) حيث تحدث ذروة في العقد الثالث من العمر وتحدث الذروة الثانية بعد عمر الخمسين [1].

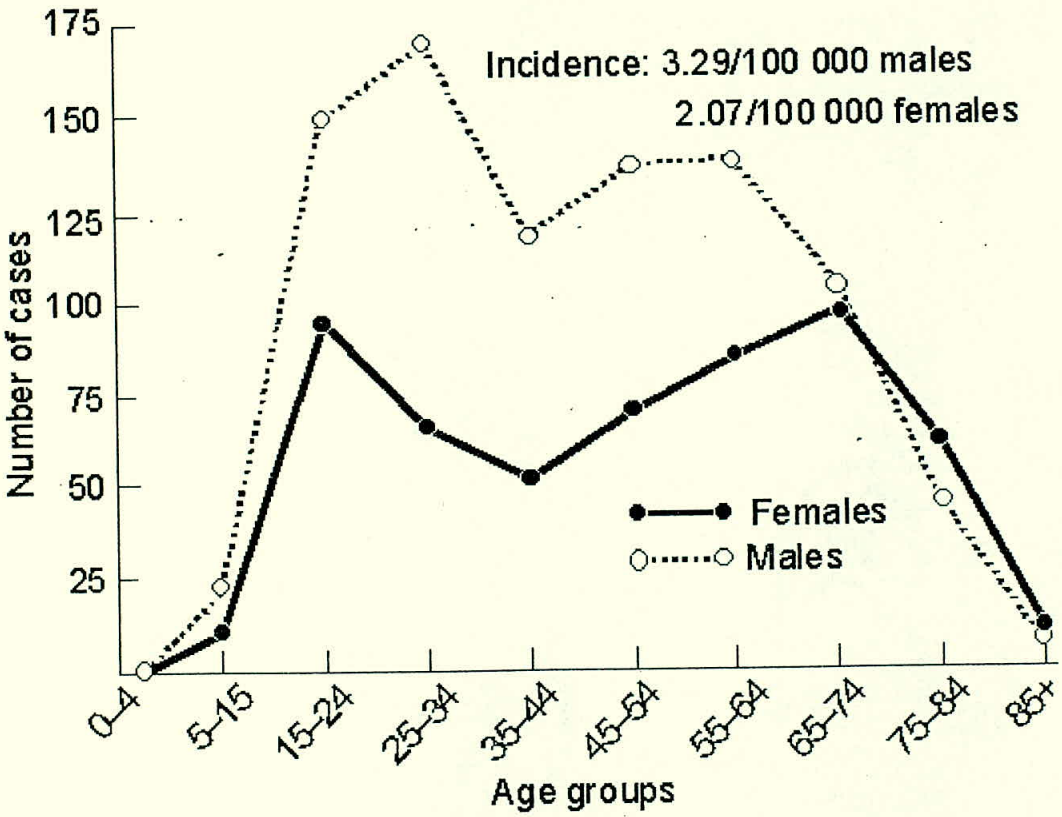
إن حدوث داء هودجكن في المرضى ذوي الأعمار ما بين ١٥-٣٩ يترافق مع : زيادة تعليم الوالدة، نقص عدد الأشقاء و الأتراب، السكن لدى عائلة واحدة بعمر الطفولة. في الدول الأقل تطوراً يكون داء هودجكن أقل شيوعاً ولكن يصيب الأطفال وبشكل خاص الذكور، ويكون النمط التشريحي المرضي مختلط الخلايا و نضوب اللمفاويات هي الأكثر مشاهدة [2].

العوامل الممرضة:

إن المعلومات السابقة تدعم نظرية أن داء هودجكن مسبب بعامل خمجي و أن الخباثة يحتمل أن تحدث أكثر عندما يتأخر التعرض لهذا العامل الممرض حتى سن المراهقة المتأخرة أو الكهولة الباكرة. إن مناقشة وجود عامل خمجي ممرض لداء هودجكن تعود إلى المراحل المبكرة من تاريخ المرض. لقد كانت المتقطرة الدرنية

أول عامل متهم بإحداث داء هودجكن. لكن عندما عرف أن داء هودجكن يترافق مع اضطراب مناعي فإن المتفطرة الدرنية ينظر إليها على أنها نتيجة أكثر من كونها عامل مسبب لداء هودجكن [3].

إن فيروس EBV كان عاملاً متهماً آخر في إحداث داء هودجكن حيث يزداد معدل وقوعات داء هودجكن في المرضى الذين لديهم قصة إصابة بـ EBV . يترافق كذلك فيروس EBV مع حدوث خباثات أخرى مرتبطة تتضمن لمفوما بوركيت Burkitt واللمفومات الحادثة بعد زرع الأعضاء.



مخطط (١-١): التوزع العمري لحالات داء هودجكن المشخصة حديثاً في انكلترا و ويلز عام ١٩٧٣ [4]

لقد لوحظ وجود ارتفاع هام في عيار أضداد فيروس EBV في بعض المرضى مع أن عدد المرضى يقترح مبدئياً عدم وجود علاقة سببية. مؤخراً أظهر استخدام الدراسات الجينية و polymerase chain reaction و تقنية الـ situhybridization أظهرت وجود ترابط أكبر بين الفيروس و داء هودجكن [4].

لقد تبين باستخدام تقنيات البيولوجيا الجزئية وجود أجزاء جينوم فيروس EBV في خلايا ريد ستيرنبرغ في حوالي نصف المرضى المصابين بداء هودجكن و أكثر شيوعاً في النمط مختلط الخلوية. إضافة إلى أن DNA الخاص بفيروس EBV المتعلق بخلايا ريد ستيرنبرغ في داء هودجكن ظهر على أنه وحيد النسيلة وذلك يثبت أن EBV يسبق تطور داء هودجكن. إن ترافق فيروس EBV مع داء هودجكن لا يثبت بالضرورة وجود علاقة سببية، والبيانات متوافقة مع حقيقة أن EBV قد يؤهب لتطور داء هودجكن [5].

إن فكرة أن داء هودجكن قد يمثل استجابة مضيف غير شائعة لمستضد شائع تلقت دعماً إضافياً في دراسة التوائم وحيدة البيضة و ثنائية البيضة. في التوائم وحيدة البيضة و الذين يتوقع أن يكون لديهم استجابة مناعية متماثلة لديهم خطورة ٩٩ ضعف لحدوث إصابة متوافقة بداء هودجكن. وهذا يدعم دور التأهب الوراثي مع أو بدون استجابة مناعية غير طبيعية كسبب لداء هودجكن [6].

الآلية الإمراضية:

إن التقييم التشريحي المرضي الدقيق يلعب دوراً رئيسياً في تدبير مرضى داء هودجكن لأن تشخيص داء هودجكن يتطلب خزعة من عقدة لمفاوية مصابة أو نادراً من موقع خارج عقدي. و لحسن حظ السريريين فإن التوافق بين المشرحين المرضيين على تشخيص داء هودجكن مرتفع و غالباً يزيد على ٩٠% [7].

يمكن لتشخيص داء هودجكن أن يختلط مع الارتكاس الالتهابي اللانمطي و الذي يحث في بعض مرضى داء وحيدات النوى الخمجي أو المرضى المتناولين لـ دي فينيل هيدانتوئين diphenylhidantoin.
وهناك مشكلة أخرى في داء هودجكن تتعلق بأخذ العينات جراحياً من العقد اللمفاوية. فالعقد التي تبدي فقط التهاب قد تكون متداخلة مع العقد المصابة بداء هودجكن. وإذا اختار الجراح أي عقدة سوف يخزع فقط اعتماداً على تبسيط العملية فإن التشخيص قد يضيع [8].

عندما يؤخذ تشخيص داء هودجكن أو لمفوما لاهودجكن بعين الاعتبار يجب التنسيق بين غرفة العمليات و مخبر التشريح المرضي بحيث تتم معاملة النسج بطريقة تقلل من التأثيرات الصنعية artifact و تزيد من فرصة الحصول على تشخيص. مع أن التمييز بين داء هودجكن و لمفوما لا هودجكن واضح في غالبية الحالات فإن الحدود بين التشخيص لا تكون جلية في حالات أخرى. مثلاً المرضى الذين لديهم CLL قد يتطور لديهم لمفوما خلايا انتقالية كبيرة (متلازمة ريختر) [9] و التي قد تشابه داء هودجكن. كذلك فإن الشكل العقدي لنمط سيطرة اللمفاويات قد يشبه لمفوما لا هودجكن منخفضة الدرجة. إن حوالي ربع حالات التي تصنف على أنها داء هودجكن نضوب اللمفاويات كان يعاد تصنيفها كلمفوما لا هودجكن عند تطبيق معايير التصنيف الحالية [10].

تشريحياً مرضيا يميز داء هودجكن عن غيره من اللمفومات بوجود خلايا كبيرة ثنائية أو متعددة النوى (خلية ريد ستيرنبرغ) التي تحاط عموماً باستجابة ارتكاسية سليمة للمضيف تتألف من خلايا لمفاوية، ناسجات، خلايا محببة، ايوزينات، وخلايا بلاسمية. خلايا ريد ستيرنبرغ هي خلايا كبيرة ذات سيتوبلاسما وفيرة و تحوي عموماً على نواتان أو أكثر وعلى نويتان أو أكثر. توجد تنوعات مختلفة لخلية ريد ستيرنبرغ، خاصة في النمط المصلب العقيدي لداء هودجكن والشكل العقيدي لنمط سيطرة اللمفاويات.

خلايا ريد ستيرنبرغ ليست نوعية تماماً لداء هودجكن وقد لوحظت في حالات داء وحيدات النوى الخمجي و خباثات أخرى تشمل اللمفومات، الكارسينومات، والساركومات [11]. لذا فإن خلية ريد ستيرنبرغ ليست كافية لوضع تشخيص داء هودجكن لأن ذلك التشخيص يعتمد على وجود كلاً من خلية ريد ستيرنبرغ و المحيط الخلوي الوصفي الذي تشاهد ضمنه خلية ريد ستيرنبرغ.

إضافة إلى استعمال المعايير التشريحية المرضية المعيارية، يمكن للتلوين المناعي لـ **CD-15 (Leu-M1)** و **CD-30 (Ki-1)** والتي توجد على خلية ريد ستيرنبرغ أن تكون مفيدة في تشخيص داء هودجكن. إن الخلايا الورمية لداء هودجكن سواء كانت ريد ستيرنبرغ التقليدية أو تنوعاتها المختلفة تميل للتلون ايجابياً بهذه الأضداد [12].

يعتمد تصنيف داء هودجكن إلى حد كبير على نسبة الخلايا الورمية إلى الخلايا الارتكاسية. يقسم **تصنيف راي** [13] (الذي أقر في عام ١٩٦٦) Rye داء هودجكن إلى أربعة أنماط: **سيطرة اللمفاويات، مصلب عقيدي، مختلط الخلايا، و نضوب اللمفاويات**. وتقريباً جميع الدراسات السريرية التي شكلت فهمنا الحالي لداء هودجكن استخدمت تصنيف راي. التعديل الوحيد الذي طرأ على تصنيف راي ارتبط باقتراح المشرحين المرضيين الألمان [14] بتقسيم نمط سيطرة اللمفاويات إلى ثلاثة أنماط: عقيدي، منتشر، غير ذلك other. يبين الجدول (١-١) التوزع النسبي لداء هودجكن بحسب الأنماط التشريحية المرضية.

بسبب كون اختلاف الأنماط النسيجية في داء هودجكن تتوافق مع الملامح السريرية فإن التصنيف النسيجي لداء هودجكن يزود السريريين ببعض المعلومات المفيدة.

يترافق نمط سيطرة اللمفاويات مع ميل أقل لوجود مرض متقدم ومع الإنذار الأفضل، بينما يترافق نمط نضوب اللمفاويات مع الميل الأكبر لوجود مرض متقدم ومع الإنذار الأسوأ. ويحتل النمطان المصلب العقيدي ومختلط الخلايا موقع متوسط في هذا التصنيف.

جدول (١- ١) معدل الوقوعات النسبي للأنماط التشريحية المرضية لداء هودجكن.

Author(Reference)	LP	NS	MC	LD
Dorfman [15]	7%	74%	17%	2%
Jones SE [7]	2%	65%	26%	6%
Bernhards [16]	3%	74%	22%	1%
Medeiros [17]	7%	63%	26%	4%

LP= سيطرة اللمفاويات , NS= مصلب عقيدي , MC= مختلط الخلايا , LD= نضوب اللمفاويات

إن الاختلافات الإنذارية بين الأنماط النسيجية المختلفة في داء هودجكن تعتمد بشكل كبير على المرحلة . ومع أن الأنماط النسيجية لها قيمة في توقع الإنذار فهذا يعود بدرجة كبيرة إلى توافق covary المرحلة مع الأنماط النسيجية.

لذلك إذا كان لدينا مريضان لديهما صورة سريرية متشابهة أحدهما لديه النمط المصلب العقيدي والآخر لديه نمط مختلط الخلايا فالمريض الثاني لديه احتمال أكبر لوجود مرض متقدم مع إتمام التقييم المرحلي ولذا لديه احتمال أكبر لوجود إنذار أسوأ. وبالطبع إذا وجد أن المريضان لديهما نفس المرحلة عند إتمام التقييم المرحلي تكون الاختلافات المتوقعة في الإنذار صغيرة. عندما يكون مرضى داء هودجكن اللذين صنفوا بحسب المرحلة وتلقوا معالجة متماثلة تكون الاختلافات الناتجة عن التصنيف النسيجي إما زهيدة أو غير موجودة [18].

في نمط **سيطرة اللمفاويات** تكون خلايا ريد ستيرنبرغ والإيوزينيات والناسجات نادرة بينما تكون الخلايا المسيطرة لمفاويات ناضجة صغيرة وكنتيجة لذلك فقد يشخص المرض خطأ على أنه لمفوما لا هودجكن بائية منتشرة صغيرة. ويشكل هذا النمط فقط ٥-١٠% من الحالات في داء هودجكن. وهذا النمط لديه ميل كبير لأن يتظاهر كمرض بالمرحلة I ويترافق غالبا مع سير سريري مطول حتى بغياب الشفاء ويكون الموت الناجم عن هذا النمط غير شائع ولكن هؤلاء المرضى يبدو أن لديهم خطورة متزايدة لحدوث لمفوما لا هودجكن [19].

في النمط **المصلب العقيدي** يتشكل التعقد بواسطة حزم كولاجينية كثيفة تقسم الجزء الخلوي للعقدة إلى أجزاء. في هذا النمط تشاهد خلايا ريد ستيرنبرغ اللا نموذجية أكثر من خلايا ريد ستيرنبرغ التقليدية بشكل شائع في المناطق الخلوية. إن هذا النمط هو الشكل الأكثر تحددا في داء هودجكن. فعندما يجرى لمريض لديه نمط مصلب عقيدي إعادة الخزعة يثبت تشخيص هذا النمط في أكثر من ٩٠% من الحالات. ويتظاهر عادة كـ داء هودجكن في المرحلة I أو II بوجود إصابة رقبية ومنصفية عند الشباب مع أن المراحل المتقدمة من المرض ليست نادرة [20].

داء هودجكن **مختلط الخلايا** هو لمفوما منتشرة تتألف من مزيج من الخلايا تضم خلايا ريد ستيرنبرغ وتمييزه عن الأشكال المختلطة المنتشرة من لمفوما داء هودجكن قد يكون صعباً هذا النمط لديه ميل أكبر من النمط المصلب العقيدي ليكون متقدماً عند التشخيص ومترافقاً مع أعراض وكنتيجة فهذا النمط يترافق مع انذار أسوأ. يشكل النمطان مختلط الخلوية والمصلب العقيدي الغالبية العظمى من داء هودجكن.

يتألف داء هودجكن نمط **نضوب اللمفاويات** بشكل أساسي من خلايا ناسجات و لمفاويات مع أعداد متنوعة من الايوزينيات و خلايا ريد ستيرنبرغ. يكون ارتكاس المضيف غالباً ضئيل نسبة إلى عدد الخلايا الخبيثة العملاقة. وهذا يجعل تشخيص داء هودجكن صعباً. يوجد كذلك درجات متفاوتة من التليف.

هذا النمط هو النمط الأقل شيوعاً في داء هودجكن ويميل لأن يكون متقدماً عند التشخيص [21] (مرحلة III أو IV). معظم المرضى لديهم أعراض B ، وتكون إصابة العقد خلف البريتان شائعة وحوالي نصف المرضى لديهم إصابة نقي العظم [22]. وبسبب كونه يأتي في مرحلة متقدمة عند معظم المرضى فهذا النمط من داء هودجكن يملك الإنذار الأسوأ. ولكن المرض المتقدم قابل للشفاء بالمعالجة الكيماوية كما الأنماط الأخرى من داء هودجكن.
يبين الجدول (١-٢) معدل الوقوعات النسبي لكل مرحلة من مراحل داء هودجكن بالنسبة لكل نمط تشريحي مرضي.

جدول (١- ٢): معدل الوقوعات النسبي لكل مرحلة من مراحل داء هودجكن بالنسبة لكل نمط تشريحي مرضي [23].

Stage	LP	NS	MC	LD
I- A and I-B	47%	8%	12%	9%
II-A and II-B	38%	52%	34%	14%
III-A and III-B	14%	29%	41%	41%
IV-A and IV-B	1%	11%	13%	36%
Total	100%	100%	100%	100%

LP= سيطرة اللمفاويات , NS= مصلب عقيدي , MC= مختلط الخلايا , LD= نضوب اللمفاويات

الخلية المنشأ (الأصل):

إن تمييز أن اللمفومات هي أورام الجهاز المناعي ويمكن تصنيفها منطقياً بحسب الخلية المنشأ قد مثل تقدماً ملحوظاً في تصنيف لمفومات لا هودجكن. أما في حالة داء هودجكن فإن هذا قاد فقط إلى الجدل و الحيرة لأن الخلية المنشأ لم تثبت بل و أكثر من ذلك تشير الدلائل إلى وجود أكثر من سلالة خلوية قد تكون مسؤولة.

لقد افترض ولم يثبت أن خلية ريد ستيرنبرغ هي الخلية الخبيثة الأصل في داء هودجكن [24]. لقد افترض في أوقات مختلفة أن خلية ريد ستيرنبرغ هي خلية لمفاوية B أو T أو خلية ناسجة أو خلية شبكية بطانية [25]. وكون خلية ريد ستيرنبرغ تشكل فقط أقلية بين الخلايا في داء هودجكن كان العمل على تحديد منشأ هذه الخلية صعباً.

أظهرت بعض الدراسات مؤخراً أن بعض خلايا ريد ستيرنبرغ أبدت وجود مستضدات الخلايا اللمفاوية البائية مثل CD19 و CD20 و CD22 ، أو مستضدات الخلايا التائية مثل CD2، CD3 أو CD4 [26]. بينما أظهرت بعض خلايا ريد ستيرنبرغ الأخرى عدم وجود مستضدات لأي سلالة خلوية.

إن المستضدات الأكثر شيوعاً في داء هودجكن CD15 (Leu M-1) و CD30 (Ki-1) لا تساعد في توضيح منشأ خلية ريد ستيرنبرغ لأن هذه المستضدات ليست نوعية لأي سلالة خلوية.
CD15 يوجد على الخلايا المحببة الطبيعية و CD30 وجد على الخلايا اللمفاوية البائية و التائية المفعلة، السلالات الخلوية المحولة بفيروس EBV (EBV transformed cell lines) بالإضافة إلى اللمفاويات الخبيثة للمفوما الخلايا الكبيرة اللامصنعة.

إن الدراسات الخلوية الجينية لم تساعد على إثبات وجود خلية أصل في داء هودجكن. و لأن خلية ريد ستيرنبرغ تشكل نسبة صغيرة من الخلايا في داء هودجكن كان هناك مشكلة تقنية في أن أي دراسة خلوية سوف تشمل بشكل كبير خلايا ارتكاسية سليمة. لذلك لم يكن مستغرباً أن معظم دراسات الصبغيات في داء هودجكن أعطت نتائج طبيعية ولم تلاحظ تغيرا ت صبغية نوعية لداء هودجكن [27]. كان هناك مؤخراً تقارير تشير إلى إعادة ترتيب في المورثة bcl-2 والتي يعتقد أنها مسؤولة عن الموت الخلوي المبرمج ولكن من غير الواضح قيما إذا كان هذا موجوداً في خلية ريد ستيرنبرغ أو في الخلايا الارتكاسية [4].

وبناءً على ذلك لم تؤيد الدلائل نظرية وجود أي خلية مفردة كخلية أصل لجميع حالات داء هودجكن.الأصل قد يكون خلية مفردة تحولت في مراحل مختلفة من النضج أو قد ينشأ داء هودجكن من إحدى الخلايا المرتبطة المتعددة والتي تحولت بواسطة مجموعة من العمليات.

السيتو كينات في داء هودجكن :

بسبب كون العملية الالتهابية هي جزء من داء هودجكن كما هي الخلية الأصل لم يكن مستغرباً قيام الباحثين بدراسة العوامل الخلطية الكامنة لاستجابة المضيف لخلية ريد ستيرنبرغ. وفي دراسة هذه العوامل قام الباحثون غالباً بدراسة السلاسل الخلوية المشتقة من داء هودجكن مع أن الدراسات الحديثة شملت خلايا ريد ستيرنبرغ معزولة.

IL-1 هو سيتوكين قد يفسر ارتفاع الحرارة والتعرق الليلي المترافق مع داء هودجكن وقد اثبت وجوده في السلاسل المشتقة من داء هودجكن [28] كما اثبت وجود المستضد CD25 والذي هو عبارة عن السلسلة ألفا لمستقبل IL-2.

TNF-a وTNF-b أيضاً ظهر أنها تنتج من السلاسل الخلوية لـ داء هودجكن [32]. إن TNF-a والذي يعرف بـ cachexin قد يفسر بعض نقص الوزن المترافق مع داء هودجكن. مع أن آلية التليف في داء هودجكن غير معروفة فإن إنتاج TNF-b قد ترافق مع السلاسل الخلوية لـ داء هودجكن. إضافة إلى ذلك فقد أثبت إنتاج G-CSF و GM-CSF وIL-5, IL-6, IL-7 في خلايا ريد ستيرنبرغ.

التقييم السريري:

الفحص السريري:

إن تقييم المرحلي لـ داء هودجكن والذي هو الأساس في وضع الخطة العلاجية يبدأ بالفحص السريري. يأتي عادة داء هودجكن باعتلال عقد لمفاوية تكون العقد المصابة عادةً متحركة بسهولة وذات قوام مطاطي. وفي الحالات التي يظهر فيها الفحص المجهري تليف أو تصلب فإنها قد تترافق مع عقد قاسية وثابتة ومع أن أي مجموعة عقدية لمفاوية قد تصاب (جدول ١-٣) فإن إصابة العقد الرقبية وفوق الترقوية هي الأكثر مشاهدة كما أن إصابة العقد الابطية ليست نادرة [29].

جدول (١- ٣) تواتر إصابة المواقع العقدية في داء هودجكن [29].

موقع الإصابة	تواتر الإصابة	تواتر الإصابة كموقع وحيد
العقد الرقبية و/ أو فوق الترقوية اليسرى	70%	7%
العقد الرقبية و/ أو فوق الترقوية اليمنى	62%	4%
المنصف	60%	1%
الطحال	36%	0%
العقد حول الأبهر	34%	<1%
العقد الابطية اليسرى	25%	1%
العقد الابطية اليمنى	25%	1%
عقد سرة الرئة	21%	0%
العقد الحرقفية، الاربية، الفخذية	16%	1%

الإصابة المنصفية غالبا ما تكون موجودة ولكنها نادرا ما تكون الموقع الوحيد للإصابة لأنها عادةً تحدث بالترافق مع الإصابة الرقبية وفوق الترقوية. قد يأتي داء هودجكن بإصابة عقدية حرقفية أو اربية أو فخذية وفي حوالي ٣% من الحالات تكون الإصابات تحت الحجاب فقط [30]. إن التشخيص التشريحي المرضي لـ داء هودجكن يجب

أن يؤخذ بحذر شديد في حالات التظاهر بإصابة تحت الحجاب. إن الفحص السريري يجب أن يتضمن حلقة فالدير والعقد البكرية مع أن هذه المواقع نادراً ما تصاب.

تشاهد ضخامة الطحال في حوالي ١٠% من حالات داء هودجكن وبالطبع فان ضخامة الطحال قد تكون تظاهرة غير نوعية لداء هودجكن وفقط في حوالي نصف المرضى اللذين لديهم ضخامة الطحال يثبت وجود إصابة طحالية عند فتح البطن. وقد تحدث الإصابة الطحالية في ٢٠ إلى٣٠ % من المرضى في غياب ضخامة الطحال [29] حتى عندما يستخدم التصوير الطبقي المحوري لتقييم ضخامة الطحال بالقياسات ثلاثية الأبعاد وهذه الحقيقة يجب أن لا تثير الاستغراب لأنها إصابة الطحال قد تكون محدودة ببضع عقيدات مجهرية.

تحدث الإصابة خارج العقدية في أي موقع وتكون أشيع المواقع خارج العقدية إصابة عند القدوم هي الرئة والكبد والعظام ونقي العظام حيث تكون نسبة الإصابة في كل موقع من هذه المواقع ٥ إلى ١٠ % من الحالات [31] ويحدث المرض في مواقع أخرى في أقل من ٥% من الحالات وكما لاحظنا سابقاً فان داء هودجكن خارج العقدية البدئي يجب دوماً أن يرفع احتمال التشخيص التشريحي المرضي الخاطئ.

نمط الانتشار:

يميل داء هودجكن للانتشار بطريقة مجاورة وفي الحقيقة عندما نأخذ بعين الاعتبار أن المنطقة فوق الترقوة اليسرى والمنطقة أعلى البطن هي مناطق متجاورة (عبر القناة الصدرية) فان هذا النموذج المجاور لانتشار المرض ممكن إثباته في أكثر من ٩٠% من الحالات. في حالة المرضى اللذين لديهم إصابة فوق الترقوة اليمنى فقط عند القدوم يوجد لديهم إصابة بطنية في ٨% من الحالات فقط بينما في حالة المرضى اللذين لديهم إصابة فوق الترقوة اليسرى عند القدوم تكون الإصابة البطنية ٤٠% من الحالات. إن إصابة سرة الرئة في داء هودجكن لا تحدث ما لم يصاب المنصف وكذلك لا تحدث الإصابة الرئوية في غياب الإصابة المنصفية وإصابة سرة الرئة [32].

تشكل إصابة الطحال الإصابة الأكثر شيوعا داخل البطن ويحتمل أنها تمثل انتشار دموي. لا تكون إصابة الكبد شائعة عند القدوم وتكون نادرة بشكل استثنائي في غياب الإصابة الطحالية [33]. إن نمط الإصابة داخل البطن والتي تشاهد لدى فتح البطن الاستقصائي تقترح الانتشار من الطحال بشكل متجاور.

الأعراض:

يجب التركيز على وجود أعراض ذات قيمة انذارية لدى المريض بالإضافة إلى أي أعراض قد تشير إلى إصابة خارج عقدية نوعية (مثل الألم العظمي). الأعراض التي عرف أن لها قيمة انذارية هي الحمى، التعرق الليلي، نقص الوزن حوالي ١٠% من وزن المريض. الحمى في داء هودجكن قد تأخذ أي شكل بما في ذلك حمى خفيفة مستمرة أو حمى ذروية. إن نموذج هجمات الحمى الشديدة اليومية المعاودة والتي يفصلها أيام خالية من الحمى (حمى بل ابشتاين Pel-Ebstein) وصفت لأول مرة عام ١٨٨٥ [34]. وهي بالطبع غير شائعة وتحدث فقط في المرض المتقدم جداً. وبسبب كون داء هودجكن يأتي عادةً بعقد لمفاوية مجسوسة فإنه لا يدخل غالباً في التشخيص التفريقي للحرارة مجهولة السبب. لكن المرضى ذوو النمط نضوب اللمفاويات قد يأتون بحرارة و إصابة محددة بالعقد خلف البريتوان مع أو بدون إصابة نقي العظم [22].

إن الألم في موقع داء هودجكن المترافق مع تناول الكحول موصوف بشكل جيد و يمكن أن يكون التظاهرة الأولى للنكس. إن آلية هذه الظاهرة غير معروفة وليس لها أهمية انذارية. وقد أصبحت أقل مشاهدة في العقود الأخيرة ربما بسبب التشخيص الباكر والمعالجة الفعالة.

قد تكون الحكة عرض غير نوعي في داء هودجكن ولكنها لا تعتبر عند تصنيف المرضى كعرضيين ولا عرضيين لأنها ليس لها قيمة انذارية عندما تكون العرض الوحيد. وبشكل مشابه الوهن و الضعف قد تحدث في داء هودجكن ولكن بدون أن تسبب اعتبار المريض عرضياً.

مع أن التقييم المرحلي يقسم المرضى إلى **A** و **B** بحسب وجود الأعراض أو غيابها، يخشى السريريون أن هذا التقسيم الثنائي هو تبسيط شديد وأن وجود و غياب الأعراض يتغير مع الوقت [35].
وبالرغم من ذلك فإن وجود الأعراض قد يكون مؤشراً يقترح وجود مرض متقدم. تصادف الأعراض في أقل من ١٠% من المرضى بالمرحلة I وفي حوالي ثلثي المرضى بالمرحلة IV [23].

التقييم المرحلي:

إن مرحلة المرض هي المحدد الرئيسي للعلاج في داء هودجكن. إن أحدث تصنيف مقرح لوضع مرحلة المرض في داء هودجكن هو تصنيف **Cotswold** [36] (جدول ١-٤). والذي اقترح عام ١٩٩٠. وهو يستخدم نفس معايير تصنيف آن آربور **Ann Arbor** في تحديد أربعة مراحل لداء هودجكن و تحديد وجود أعراض أو غيابها. ولكنه بالطبع يحوي لعديد من التعديلات مثل تقسيم المرحلة III إلى تحت مراحل.

جدول (١- ٤) تصنيف **Cotswalds** لداء هودجكن وهو تصنيف معدل عن تصنيف Ann Arbor [36].

مرحلة I	إصابة منطقة عقدية لمفاوية وحيدة أو بنية لمفاوية (مثل الطحال، التيموس، حلقة فالدير)
مرحلة II	إصابة منطقتين عقديتين لمفاويتين أو أكثر في نفس الجهة من الحجاب (المنصف يعتبر منطقة واحدة، العقد السرية مفصولة في كل جانب). يجب أن يشار إلى عدد المواقع برقم بعد المرحلة (II3)
مرحلة III	إصابة المناطق العقدية اللمفاوية للبنى على جانبي الحجاب. III1 : مع أو بدون عقد سرة الطحال،عقد زلاقية، عقد بابية. III2 : مع عقد حول الأبهر، عقد حرقفية، عقد مساريقية
مرحلة IV	إصابة موقع خارج عقدي أو عدة مواقع.

A : لا أعراض
B : حمى، تعرق غزير، نقص وزن
X : إصابة كتلية Bulky، زيادة عرض المنصف أكثر من الثلث، القطر الأعظمي لكتلة عقدية > ١٠ سم.
E : إصابة موقع خارج عقدي وحيد، مجاور أو قريب من موقع عقدي معروف.
CS : مرحلة سريرية.
PS : مرحلة تشريحية مرضية

المرحلة I: تمثل إصابة منطقة عقدية لمفاوية وحيدة (أو بنية لمفاوية وحيدة).
المرحلة II: تمثل إصابة عدة مناطق عقدية لمفاوية ولكن بجهة واحدة من الحجاب.
المرحلة III: تمثل إصابة مناطق عقدية لمفاوية على جانبي الحجاب الحاجز وتقسم إلى تحت مرحلتين تشريحيتين:

- إذا كانت الإصابة محددة في الجزء العلوي من البطن (الطحال، عقد سرة الطحال، العقد الزلاقية، العقد البابية الكبدية) في مريض بالمرحلة III تصنف المرحلة **III 1**.
- إذا كانت الإصابة البطنية لدى مريض بالمرحلة III تشمل العقد حول الأبهرية، العقد الحرقفية، العقد الاربية، فتصنف المرحلة **III 2**.

المرحلة IV: تمثل إصابة حشوية (الرئة، الكبد، أو نقي العظم) والتي لا تكون امتداداً مباشراً من موقع عقدي حيث أن الامتداد المباشر من موقع عقدي مثل الامتداد من كتلة منصفية مباشرة إلى الرئة يرمز إليه بالحرف **E** مثل **II E**.

يستخدم التصنيف **A** و **B** لوصف غياب أو وجود الأعراض (حمى، تعرق ليلي، ونقص الوزن ١٠% من وزن الجسم). إن وجود إصابة كتلية يعرف على أنه وجود كتلة منصفية بقطر أكثر من ثلث قطر الصدر أو أي كتلة عقدية ذات قطر اعظمي اكبر من ١٠ سم و تمثل بالرمز **X** [37].

يستخدم المصطلحان **CS** و **PS** لوصف المرحلة السريرية و المرحلة التشريحية المرضية على التوالي (أي فيما إذا كانت المرحلة قد تم تحديدها بفتح البطن الاستقصائي أو بالخزعة من موقع يثبت وجود مرض بالمرحلة IV). معدل الوقوعات النسبي لكل مرحلة من داء هودجكن يظهر في الجدول (١-٥).