الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
وزارة التعليم العاليّ
جامعة دمشق _ كليّة الطّب البشريّ
قسم طبّ الأطفال

دراسة العوامل الإنذاريّة في الورم الأرومي العصبي عند الأطفال في مشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق

Study Of Prognostic Factors Of Pediatric Neuroblastoma In Damascus University Children Hospital

بحث علميّ أُعِدّ لنيل شهادة الماجستير في أمراض الدّم والأورام عند الأطفال

إشراف
أ.د . عثمان حمدان

رئيس قسم الأطفال
أ.د . سمير سرور

إعداد
د . بلال محمد علي

عام 2016 ميلاديّ – 1437 هجريّ

الفهرس

المقدمة ..... (2)
الوبائيات..... (2)
مسح النوروبلاستوما ..... (4)
الوراثيات ..... (5)
الآليات الامراضية ..... (6)
التشريح المرضي ..... (9)
التظاهرات السريرية ..... (12)
النقائل الورمية ..... (15)
المعايير الأساسية للتشخيص..... (15)
وسائل التشخيص..... (17)
التصنيف المرحلي..... (18)
التشخيص التفريقي ..... (20)
المعايير الإنذارية..... (20)
تصنيف المجموعات حسب الخطورة ..... (23)
الخطة العلاج..... (25)

الدراسة العملية

الملخص باللغة الأنكليزية ..... (37)
أهمية وهدف الدراسة..... (38)
مكان وزمان الدراسة ..... (38)
تصميم و مجموعة الدراسة ..... (38)
طريقة الدراسة ..... (38)
النتائج و المناقشة ..... (39)
ملخص النتائج ..... (55)
التوصيات ..... (56)
الجدوال المرفقة ..... (57)
الأشكال المرفقة ..... (58)
المراجع .....(59)

القسم النظري

I-مُقــدّمة :

يعتبر الورم الأرومي العصبي (النوروبلاستوما) أشيع ورم صلب خارج القحف في الطفولة الباكرة و يملك هذا الورم عند نشوئه أحد احتمالين إما أن يتراجع بشكل عفوي، وهذا ما نشاهده خصوصا بمرحلة الرضيع، أو أن ينضج ويتحول إلى الورم العقدي العصبي السليم أو يبقى و يتطور كما يحدث عند الأطفال الأكبر سناً حيث يكون إنذار الورم عندهم سيئاً بسبب صعوبة استئصال الورم جراحياً أو وجود نقائل بعيدة عند اكتشاف التشخيص الاولي.[1]

وحالياً تم اكتشاف العديد من التظاهرات الجينية التي تتداخل بالسير السريري للمرض، و استجابته للعلاج ، والتحدي الراهن حالياً ترجمة هذه الاكتشافات الجينية لعلاج أكثر نجاعة وأقل سمية بالنسبة للمرضى .

II-الوبائيات Epidemiology :[1-2-3]

1- الحدوث Incidence:

- يعتبر النوروبلاستوما أشيع ورم صلب خارج القحف عند الأطفال حيث يشكل حوالي 8-10% من سرطانات الطفولة.
- بمعدل حدوث حوالي حالة واحدة من كل 7000 ولادة حية ،مع حدوث حوالي 800 حالة جديدة سنوياً في الولايات المتحدة الأمريكية.
- بمعدل انتشار 10,2 حالة لكل مليون طفل تحت ال15 سنة من العمر، و بدقة أكثر 10,3 حالة لكل مليون ذكر ، 10,1 حالة لكل مليون أنثى .
- الوقوع حسب العمر:
  - 19,6 حالة لكل مليون طفل بعمر بين 1-4 سنة .
  - 2,9 حالة لكل مليون طفل بين 5-9 سنة .
  - 0,7 حالة لكل مليون طفل بين 10-14 سنة .

- تشير الدراسات العالمية إلى أن هذه النسب تقريباً ثابتة في كل دول العالم.
- يملك الورم رجحاناً خفيفاً لإصابة الذكور بنسبة 1,1/ 1 في معظم الدراسات المنشورة حول العالم .

العمر الوسطي عند التشخيص 19 شهراً ، و نسب الإصابة موزعة حسب العمر كالتالي :

- 36% رضيعاً .
- 89% < 5 سنوات .
- 98% < 10 سنوات .

2-عوامل الخطورة Risk Factors:[3-4]

❖ يزداد احتمال الإصابة في الحالات التالية :

- قصة الإسقاطات أو الإجهاض عند الأم .
- الولادات القيصرية المتكررة و الانتانات التناسلية أثناء الحمل .
- الخدج وصغار وزن الولادة .
- استعمال الأم للهرمونات الجنسية لأغراض منع الحمل أو النزف المهبلي خلال الأشهر الثلاثة السابقة للحمل و خلال فترة الحمل .
- أدوية مثل الامفيتامين و مضادات الاكتئاب و المرخيات العضلية و المدرات و الصادات الحيوية .
- تناول الأم للكحول بإفراط و متلازمة الطفل الكحولي .
- السكر الحملي : و خاصة مع الحالات المشخصة تحت عمر السنة .
- استعمال الافيونات و خاصة الكودوئين خلال الحمل و الإرضاع .
- عمل الأب بالأدوات الالكترونية و الفلاحة و الزراعة و المطاط و الدهان و الكيماويات.
- متلازمات مثل الورم الليفي العصبي النمط الأول neurofibromatosis type 1 – متلازمة بيكوث فيدمان Beckwith-Wiedemann syndrome- مرض هيرشيبرنغ

Hirschsprung's–التشوهات الجلدية الهيكلية و القلبية musculoskeletal and cardiovascular malformations – متلازمة تورنر Turner's syndrome

❖ يقلُ احتمال الإصابة في الحالات التالية حسب بعض الدراسات :

- الإرضاع الوالدي لمدة أطول من ستة أشهر.
- استعمال الأغذية المدعمة بحمض الفوليك للوقاية من تشوهات الأنبوب العصبي عند الحامل، حيث لوحظ أنها خفضت من نسب الإصابة بالنوروبلاستوما.
- استعمال الفيتامينات المتعددة أثناء الحمل خفضت نسبة الإصابة دون القدرة على تحديد فيتامين معين مسؤول .

❖ لم يثبت دور لتدخين الأم أو الأب في رفع أو خفض نسبة الإصابة .

III–مسح النوروبلاستوما Neuroblastoma Screening:

تشكل حالات النوربلاستوما ضعفي حالات بيلة الفينيل كيتون و عشر أضعاف مرضى الغلاكتوزيميا و أقل من حالات قصور الدرق الخلقي بقليل فقط ، لذلك توجهت العديد من المراكز المختصة حول العالم لإجراء مسح لتحري حالات النوربلاستوما قبل حدوث التظاهر السريري و خصوصا في بلدان مثل اليابان و ألمانيا و كندا من خلال تحري حمض الهوموفانيلك Homovanillic acid و حمض الفينيل ماندليك vanillylmandelic acid في بول 24 ساعة و قد كشفت هذه الدراسات عن ازدياد الحالات المكتشفة دون أن يكون لذلك أي تأثير على الامراضية و الإنذار النهائي للمرض و لذلك تقرر في عام 2004 إيقاف هذا التقصي و توفير الموارد المالية الناتجة عن ذلك.

IV-الوراثيات Genetics [1-5-6] :

وصفت النوروبلاستوما العائلية لأول مرة عام 1945 . وصفت جينات متعددة تؤهب للورم مثل جينات داء هيرشيبرنغ(*RET, EDNRB, EDN3, GDNF, ECE1, ZFHX1B)* وجينات داء نقص التهوية المركزي (*RET, GDNF, EDN3, BDNF, PHOX2B)*

و تشير بعض الدراسات الى امكانية زيادة حدوث الورم عند مرضى متلازمة تورنر و تثلث الصبغي 13 و في حين ينخفض معدل الحدوث عند مرضى داون.

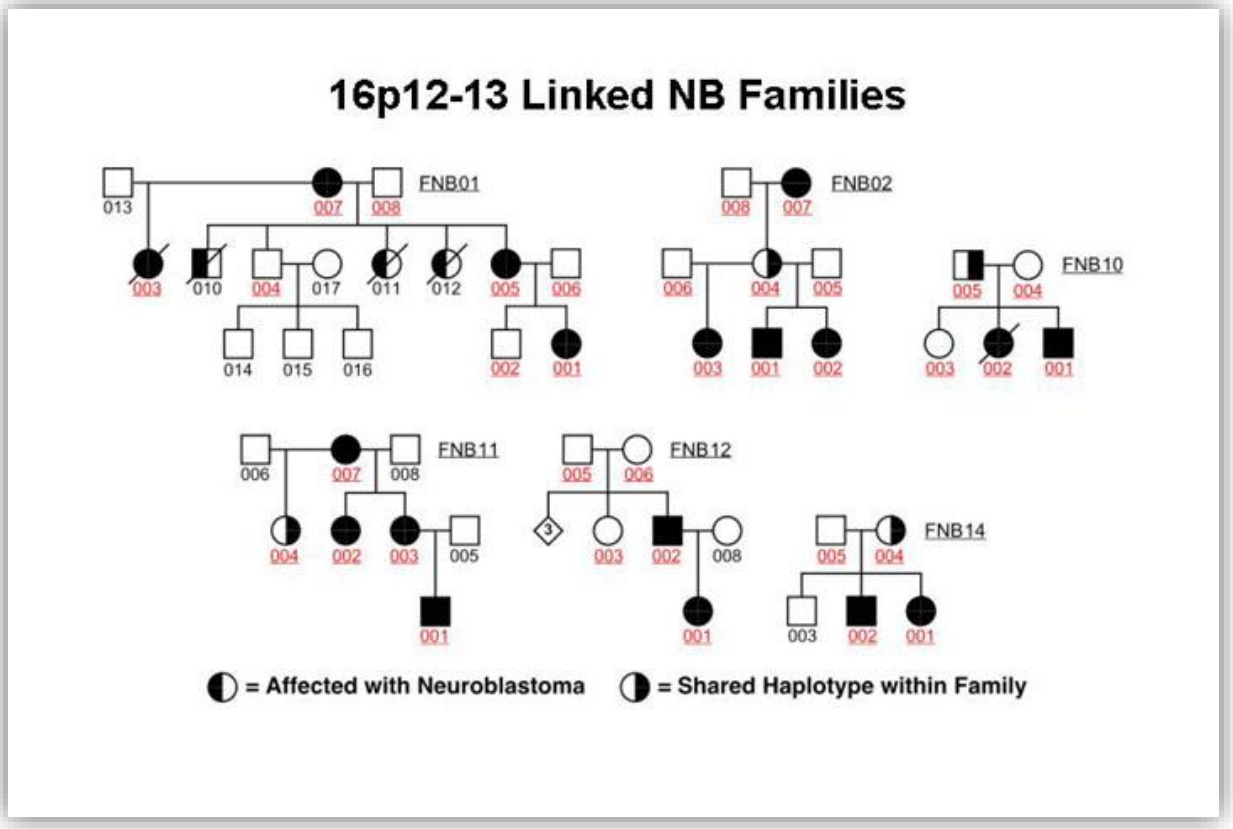
Candidate regions for neuroblastoma predisposition gene

Regions with evidence for genetic linkage	Regions of allelic deletion	Regions of chromosomal gain	Regions containing genes mutated in HD, CCHS, and/or NF1
4p16	1p36.2-.3	1q21–32	1p36.1 (*ECE1*)
16p12–13	3p21-pter	2p24 (*MYCN*)	2q22 (*ZFHX1B*)
	4p16	7q	4p12 (PHOX2B)
	9p21–24	17q23–25	5p12 (*GDNF*)
	11q14–23		10q11 (*RET*)
	14q32		11p13 (*BDNF*)
	16p12–13		13q22 (*EDNRB*)
	18q21		17q11.2 (NF1)
	19q13		20q13 (EDN3)

الشكل (1) : المواقع الجينية لمورثات النوروبلاستوما

V-النوروبلاستوما الوراثية Hereditary Neuroblastoma :

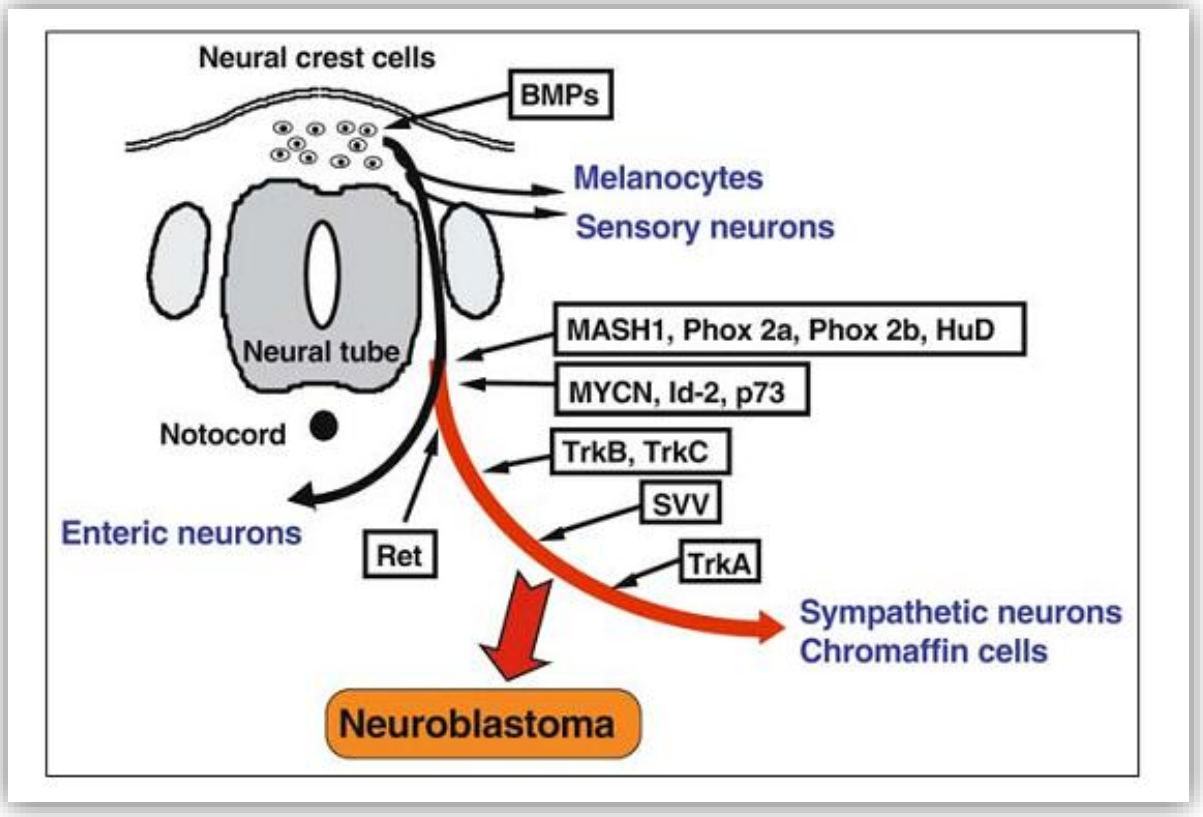
معظم هذه الحالات تحدث بعمر أقل من سنة و تكون متعددة الورم البدئي عند حوالي 23 % . و تكون من نمط الوراثة الجسمية القاهرة و من خلال الدراسات المعمقة لهذه الحالات تبين أن الجين المسؤول هو (*HNB1*) المتوضع على القطعة البعيدة للذراع القصير للصبغي 16.



الشكل (2) : شجرة الوراثة لبعض مرضى النوروبلاستوما العائلية

VI-الآليات الامراضية Pathogenesis [8-9]:

- التمايز العصبوني : تشتق خلايا النوروبلاستوما من الأورمات العصبية الودية بعد العقدية و قد تبدي هذه الخلايا تمايزاً عفوياً أو محرضاً نحو الورم الأرومي العقدي العصبي (Ganglioneuroblastoma) أو الورم العقدي العصبي السليم (Ganglioneuroma) لذلك فإن التحول الخبيث لهذه الخلايا يمكن أن ينجم جزئياً من فشل الاستجابة بشكل تام لإشارات طبيعية لإحداث تمايز شكلي و يعتبر عامل نمو العصب(NGF; Neuron Growth Factor) من العوامل المسؤولة عن إحداث التمايز الطبيعي . كما يملك جين anaplastic lymphoma kinase (ALK) دور مساهم في تطور الورم بالشكل العائلي أو الافرادي .



الشكل (3) : التمايز العصبي لخلية النورويلاستوما

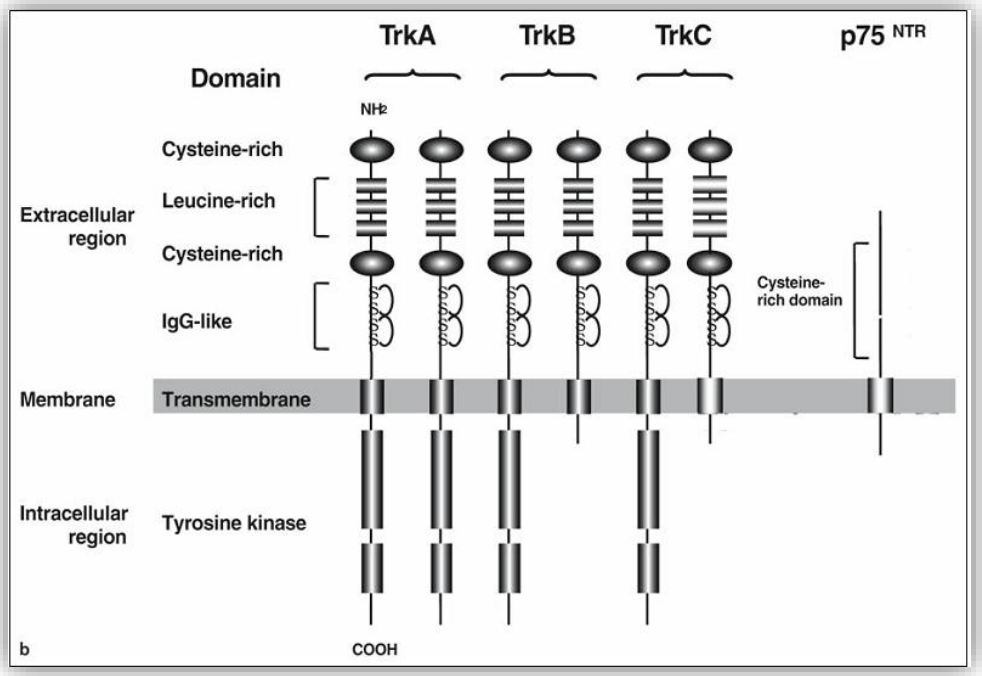
❖ مستقبلات المغذيات العصبية Neurotrophin Receptors:

أنّ المغذيات العصبية و مستقبلاتها تشترك بالآلية الامراضية للنوروبلاستوما بشكل غير واضح حتى الآن . و ترتبط ثلاث مستقبلات لمورثة التيروزين كيناز (TRKS) مع عناصر عائلة NGF وهي :

- Brain derived neurotrophic factor (BDNF)
- Neurotrophin 3 (NT-3)
- Neurotrophin 4 (NT-4)

- وقد برهن Nakagawara و رفاقه أنّ التعبير المورثي ل(TRK-A) يتناسب عكساً مع نسبة تضاعف MYCN و يترافق التعبير المورثي المرتفع لل(TRK-A) مع مجموعة مفضلة من المرضى من الناحيتين السريرية و الحيوية و بالتالي إنذار جيد .

- الدراسات حول(TRK–B) و (TRK–C) قليلة و محدودة أكثر, مع العلم أنّ التعبير عن ال (TRK–C) يتشابه مع التعبير عن ال (TRK–A) و يترافق معه بمعظم الحالات لذلك لا أهمية له من الناحية الإنذارية .



الشكل (4) : مستقبلات المغذيات العصبية

❖ الحذف الصبغي (loss of heterozygosity: LOH) :

يوجد تقريبا عند 50 % من مرضى النوروبلاستوما . توجد غالباً على الصبغيات التالية (1pو11qو14q). و غالباً هي على الصبغي الأول و التي تترافق مع إنذار أسوأ.

- كما يترافق الحذف على الصبغي الأول مع تضاعف تعبيرية المورثة MYCN الموجودة على الذراع القصير للصبغي الثاني **$2p_{24-25}$** ، حيث وجد عند 20 % من مرضى النوربلاستوما تضاعف بين 50–400 ضعف من مورثة MYCN و التي تعتبر عامل إنذاري سيئ .

- بينما الحذف الصبغي 11 أو الحذف الصبغي 14 يوجد عند 25–50 % من المرضى.
- تثلث الصبغي 17 موجود عن نصف المرضى تقريباً و يترافق مع تظاهر سريري سيء.

❖ منسب DNA (DNA index):

يقاس بطريقة الجريان الخلوي و حسب الدراسة التي أجراها العالم LOOK و تلاميذه تبين أنّ تحديد منسب DNA لحالات النوروبلاستوما يزودنا بمعلومات هامة يمكن أن تتنبأ بالاستجابة للعلاج الكيماوي و البقيا النهائية للمرض وفق المعطيات التالية :

- DI > 1 يترافق مع استجابة أفضل للعلاج و إنذار أفضل.
- DI =1 تترافق مع أورام بدرجات متقدمة و غير مستجيبة للعلاج الكيماوي.

VII-التشريح المرضي PATHOLOGY [10-12] :

النوروبلاستوما واحدة من أورام الخلايا الزرقاء المدورة الصغيرة عند الأطفال و التي تضم : غرن ايونغ و لمفوما لا هودجكن و الغرن العضلي المخطط و أورام الأديم الظاهر العصبي البدئي و ورم ويلمس . تكون خلايا النوروبلاستوما صغيرة مدورة ذات نوى مدورة إلى بيضوية و كروماتين ناعم و هيولى قليلة ليفينية إيوزينية و تميل لتشكيل زهيرات كاذبة في 15-50 % من المرضى . يعتبر تصنيف Shimada الأكثر شيوعاً في قراءة التشريح المرضي لمرضى النوروبلاستوما و يعتمد هذا التصنيف على أساس العمر و المظاهر النسيجية التالية:

1-وجود أو غياب لحمة خلايا شوان

2- درجة التمايز و تقسم إلى

- ورم في طور التمايز Differentiating
- ورم سيء التمايز Poorly differentiated
- ورم غير متمايز Undifferentiated

3- مشعر الانقسام الخيطي .mitosis-karyorrhexis index (MKI):

- انقسام قليل low MKI : أقل من 100 خلية في مرحلة الانقسام من كل 5000 خلية ورمية.

- انقسام متوسط Intermediate MKI : 100- 200 خلية في مرحلة الانقسام من كل 5000 خلية ورمية.
- انقسام عالي High MKI : أكثر من 200 خلية في مرحلة الانقسام من كل 5000 خلية ورمية.

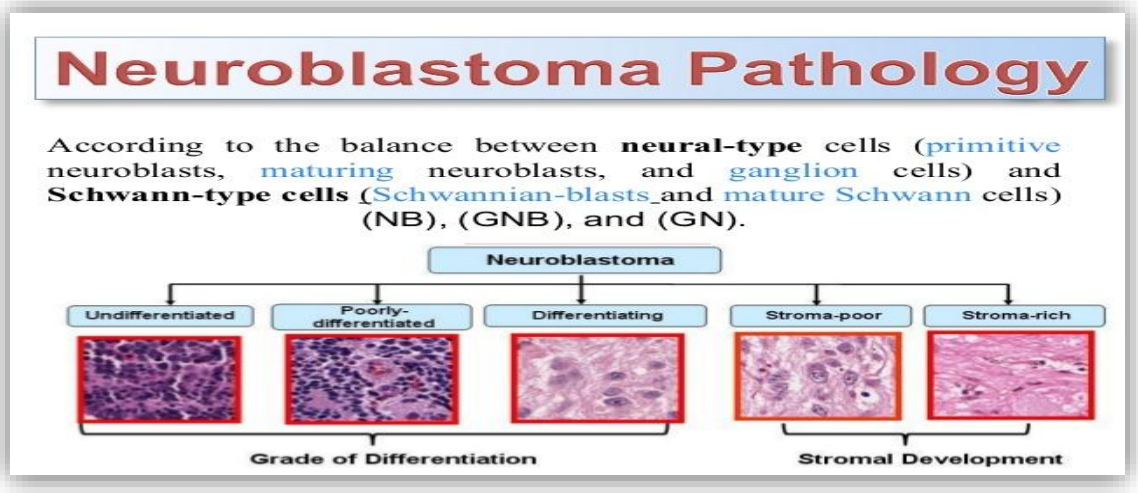
و بالتالي يقسم المرضى حسب المعايير السابقة إلى مجموعتين أساسيتين هما :

❖ مرضى ذوي إنذار مفضل Favorable .

❖ مرضى ذوي إنذار غير مفضل Unfavorable .

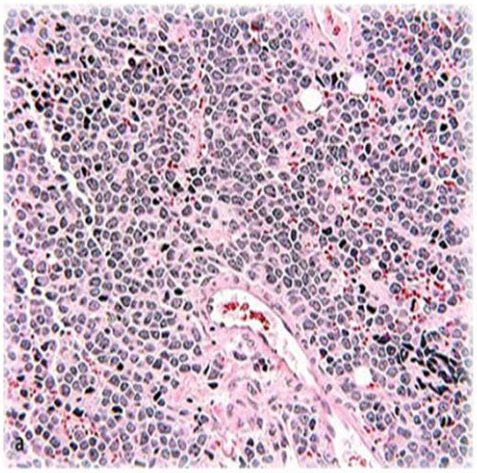
	إنذار مفضل favorable	**إنذار غير مفضل** unfavorable
أقل من 1.5 سنة	• مشعر انقسام منخفض أو متوسط • ورم سيء التمايز	• ورم غير متمايز • معدل انقسام عالي
1.5- 5 سنوات	• مشعر انقسام منخفض • ورم في طور التمايز	• ورم غير متمايز أو سيء التمايز • معدل انقسام متوسط أو عالي
أكبر من 5 سنوات		• كل المرضى

جدول (1) : تصنيف Shimada

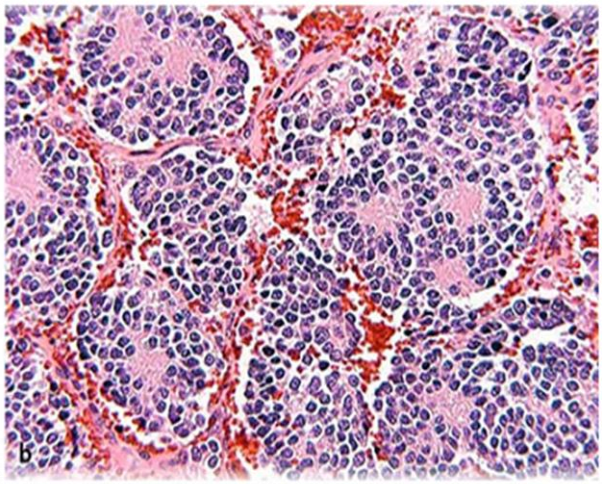


الشكل (5) A : التشريح المرضى لورم النورويلاستوما

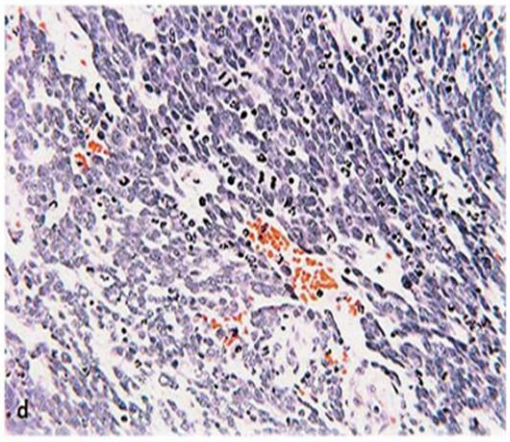
خلايا NB غير متمايزة



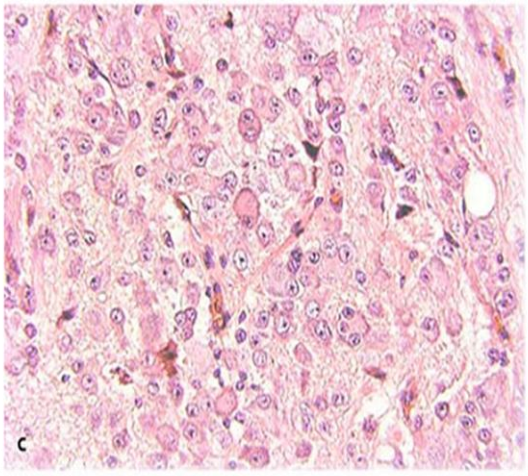
خلايا NB سئية التمايز



مشعر انقسامي عالي



خلايا NB متمايزة



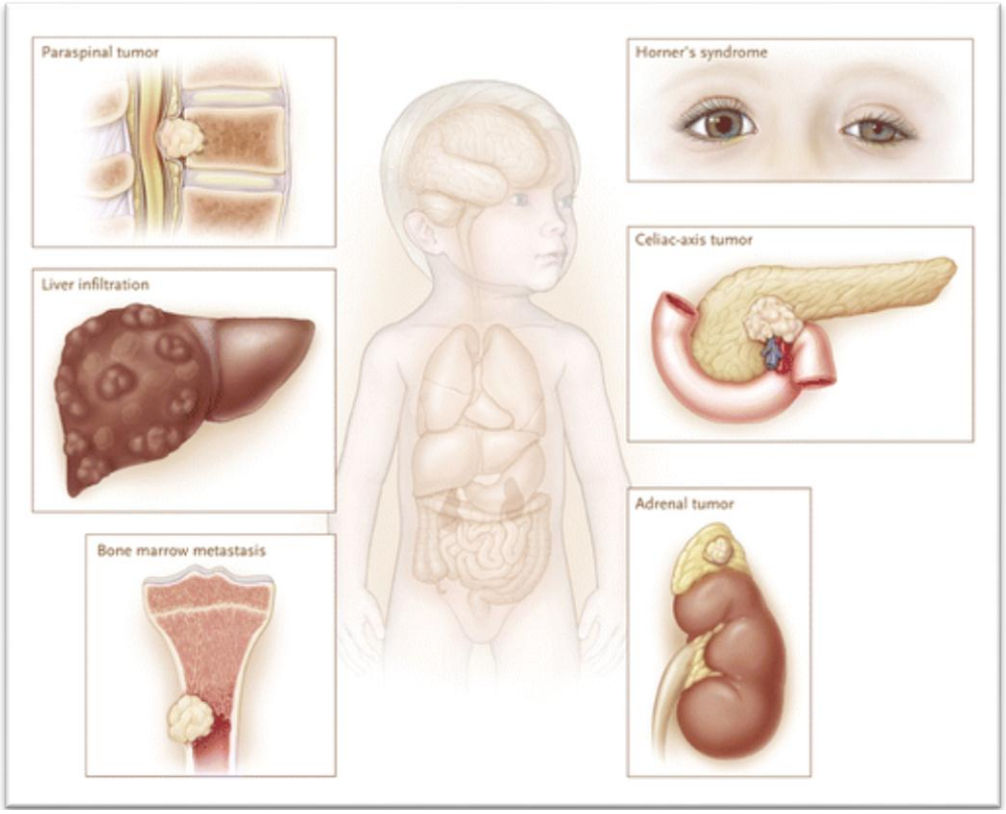
الشكل (5) B: التشريح المرضى لورم النورويلاستوما

VIII-التظاهرات السريريةClinical Presentation [1-50-54] :

- ينشأ هذا الورم من أي مكان في السلسلة العصبية الودية يعتبر البطن أشيع مكان للإصابة بنسبة 65% . تكون إصابة الكظرين أشيع عند الأطفال بنسبة 40% مقابل 25% عند الرضع .
- التوضع الصدري و الرقبي أشيع عند الرضع .
- في حين لا نستطيع أن نحدد مكان الورم الأصلي عند 1% من المرضى .
- تحدث نقائل هذا الورم بالانتشار الدموي و اللمفاوي .
- تحدث الأعراض و العلامات في المرضى تبعا لموقع الورم البدئي و النقائل القريبة و البعيدة. مثلاً في حال توضع الورم بالبطن أو الحوض نجد كتلة قاسية مثبتة على العمق مع صعوبة تحديد حدودها بدقة بسبب توضعها خلف البريتوان و قد تسبب أعراض انسدادية في حال كانت كبيرة الحجم . قد نجد ارتفاع التوتر الشرياني بسبب الضغط الميكانيكي للورم على الأوعية الكلوية و تحريض جملة الرينين انجوتنسين أكثر من إفراز الورم مستقلبات الكاتيكول امين (دوبامين –ابينفرين – نورابينفرين) ويكون العلاج بحاصرات ألفا و بيتا وACEI . يجب التنويه انّ إرتفاع التوتر الشرياني و تسرع القلب و التعرق و التوهج أعراض غير شائعة بسبب قلة إفراز الورم للابينفرين.
- وقد نجد ضخامة كبدية شديدة خاصة في مرحلة 4S مسببة عسرة تنفسية .
- عقيدات تحت الجلد غير مؤلمة زرقاء خاصة بالنمط 4S .
- في حال توضع الورم بالرقبة أو الصدر : قد يضغط الورم على الأوردة الدموية و تعيق عودة الدم للقلب مما يسبب تورم بالوجه و الرقبة و نصف الصدر العلوي كما قد تسبب الدوار و الصداع و تبدل حالة الوعي . قد نجد متلازمة هورنر Horner's Syndrome والتي تشمل إطراق و تضيق الحدقة و خوص وغياب التعرق بنصف الوجه الموافق .
- الأورام جانب العمود الفقري و التي تمتد للجذور العصبية تسبب أذية حركية 95% من الحالات ، و الم بالظهر 54 % ، و اضطراب المصرات 34 % ، و إصابة

حسية 12 % . و هذه الأعراض قد تكون دائمة خاصة في حال تأخر التداخل العلاجي لأكثر من أسبوع حيث يعتبر العلاج في هذه الحالة إسعافي. بينت دراسة فرنسية على 42 مصاب بورم جانب العمود الفقري من دون نقائل أهمية العلاج الكيماوي حيث صغر حجم الورم عند 58% من المرضى و تحسنت الأعراض العصبية عند 92 %.

- ارتشاح الورم بالحجاج يسبب الجحوظ و الكدمة حول العينين.
- تسبب النقائل إلى العظم و نقي العظم ألم عظمي و عرج أحيانا ونقص العناصر الدموية الذي يتجلى ب التعب و الهياج و الكدمات و الإنتانات المتكررة .
- و قد تكون بعض الحالات غير عرضية و تكشف صدفة خلال الزيارات الطبية الدورية و ذلك في 7 % من الحالات في بريطانيا و 27 % من الحالات في النمسا و 33% من الحالات في ألمانيا .



الشكل (6): المواقع التشريحية للنورويلاستوما

Primary sites in 1967 patients with neuroblastoma by stage

Primary site	INSS stage			
	1–3 %	4 %	4S %	All %
Cervical	3.9	0.7	2.6	2.6
Thoracic	19.5	8.4	12.2	14.7
Adrenal	41.4	62.3	63.8	51.3
Abdominal (non-adrenal)	33.2	23.0	17.8	27.9
Combined sites	1.8	2.9	1.0	2.1
Other	0.2	0.1	0	0.2
Undetected	0	2.5	2.6	1.2
Total	100	100	100	100

الشكل (7):علاقة الموقع البدئي مع مرحلة الورم

- المتلازمات نظيرة الورمية :

❖ متلازمة حركات العينين السريعة و الرمع Opsomyoclonus–ataxia syndrome

حركات سريعة و غير منتظمة بالعينين قد تستمر خلال النوم أيضا مع أو دون رنح بالجذع و حركات رمعية عضلية بالأطراف . توجد عند 4 % من المرضى و قد تترافق عند بعض المرضى بتأخر المهارات المعرفية و اللغوية . تتهم الآلية المناعية بحدوث هذه المتلازمة. تعالج هذه المتلازمة بالستروئيدات السكرية و تسريب الغلوبيونات المناعية بجرعات عالية بنسبة استجابة 60–80 % . و تتوافق مع إنذار أفضل للورم ، و استئصال الورم البدئي ليس بالضرورة أن يحسن الحالة .

يجب التنويه أن نصف حالات هذه المتلازمة لا تترافق مع النوروبلاستوما إلا أنّه يجب نفي الورم عند كل الحالات.

❖ الإسهالات المائية المعندة على العلاج

حيث الإسهالات المائية الشديدة و التجفاف و نقص البوتاسيوم . يشاهد عند 4 % من المرضى و يعود السبب لإفرازبيتيد معين اسمه Vasoactive intestinal peptide من النوروبلاستوما الناضجة أو الغانغليونيروما . و تعالج هذه الحالة بالاستئصال الجراحي للورم . و يدرس حالياً دور استخدام مضادات VIP في العلاج .

IX-النقائل Metastases :

تحدث النقائل الدموية غالباً إلى نقي العظم و العظم و الكبد و الجلد و بشكل نادر إلى الرئة و الجهاز العصبي المركزي . تتميز النقائل للجهاز العصبي المركزي بحدوثها غالباً في المراحل النهائية للمرض و في الحالات الناكسة. تحدث هذه النقائل من خلال الضغط العميق على الدماغ أو من خلال إصابة السحايا.

X-المعايير الأساسية للتشخيص [14-16] :

يتم تأكيد تشخيص الورم من خلال إحدى طريقتين :

1- خزعة من الورم : و يشترط وجود خلايا ورمية واضحة للنوروبلاستوما تحت المجهر الضوئي مع أو دون :

- تلوينات مناعية
- زيادة الكاتيكول امين أو مستقلباته بالبول

2-بزل النقي أو خزعة نقي العظم : تؤكد وجود وجود خلايا ورمية صريحة للنوروبلاستوما مع ارتفاع مستويات الكاتيكول امين بالدم أو البول .

ملاحظات حول التشخيص :

❖ يشترط عند أخذ الخزعة المفتوحة من الورم أو الخزعة الموجهة بالطبقي المحوري أن تكون على الأقل عينتين بأبعاد 1× 1 ×1 سم من مناطق مختلفة عيانياً.

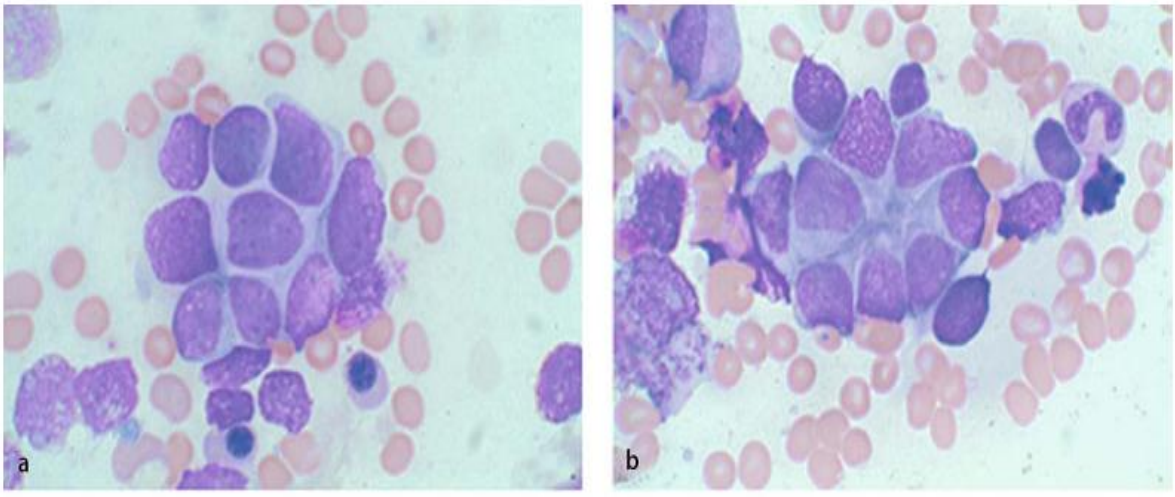
❖ أما بطريقة FNA يجب أن تحوي على الأقل 10^5–10^6 خلية .

❖ يفضل وجود طبيب الأورام بغرفة العمليات .

❖ يجب أخذ عينات الدراسة الخلوية خلال 20 دقيقة من العمل الجراحي و قبل تثبيت العينة بالفورمالين .

❖ تقييم نقي العظم Bone Marrow Assessment :

بسبب التوزع غير المتناسق للنقائل ضمن النقي يفضل إجراء بزل مع خزعات من العظم الحرقفي من كل جهة و تقدر الخزعة الجيدة ب 1 سم من النقي (ليس من الغضروف أو العظم) و بالفحص تظهر عناقيد الخلايا الورمية . مع الإنتباه أنه في حال تجاوز الارتشاح الورمي نسبة 10 % من خلوية النقي عند الرضع يفضل رفع المرحلة من 4S إلى المرحلة الرابعة **Iv**. و حتى نحكم بسلامة النقي يجب أن تكون العينات الأربع المدروسة سلبية من الخلايا الورمية .



الشكل (8):زهيرات النوروبلاستوما ضمن نقي العظم

XI-التقييم المرحلي للورم Staging workup : يتم من خلال

- القصة المرضية المفصلة و الفحص السريري الكامل و الدقيق .
- تعداد دموي كامل و وظائف الكبد و الكلية و فحص البول.
- التقييم الشعاعي :

تعتبر الأشعة فوق الصوتية الوسيلة الاستقصائية الأولى في الكتل البطنية حيث تؤكد وجود هذه الكتلة و تحدد موقعها و عادة تُتبع بالطبقي المحوري للورم المتوضع بالبطن و الحوض و المنصف الخلفي أو الرنين المغناطيسي للأورام جانب العمود الفقري و داخل الدماغ.
ثم المسح العظمي بالأشعة البسيطة أو التكنيسيوم ^{99}mTc الذي يملك حساسية عالية أو تقنية التفريس الومضاني MIBG التي تملك حساسية و نوعية عالية للورم علماً أنه في 10% لا تكشف الآفات الموجودة .

- المشعرات الورمية :

تملك هذه المشعرات دورا هاما بالتشخيص و الإنذار و مراقبة استجابة الورم للعلاج وهي :

1-مستقلبات الكاتيكول امين و هي :

- HVA- Homovanillic acid
- VMA -Vanillylmandelic acid
- الدوبامين الذي يعتبر أقل أهمية.

تتم معايرتها في جمع بول 24 ساعة ، كما يمكن معايرتها ضمن المصل لكن تعتبر أقل حساسية ب 15 % من المعايرة البولية . قد نجد إيجابية كاذبة في بعض الحالات مثل تناول عصير التفاح بكميات كبيرة – التهاب الجلد العصبي neurodermatitis .و تفيد مراقبة هذه المشعرات في تقدير الإستجابة للعلاج و حالات النكس بعد إنهاء العلاج .

2- Neuron-specific enolase (NSE):

و هو أنزيم يصنع من قبل خلايا النوروبلاستوما نجده في عدد من الأورام أيضا مثل ايونغ ساركوما Ewing's sarcoma – ورم القواتم pheochromocytoma –

سرطان الخلايا الصغيرة بالرئةsmall cell lung cancer –لمفوما لا هدجكن–non Hodgkin's lymphoma

حسب العديد من الدراسات تترافق القيم العالية منه مع إنذار أسوأ و يعتبر أقل حساسية من مستقلبات الكاتيكول امين و لكن أكثر أهمية انذارية .

3–الفيريتين Ferritin :

توضح معظم الدراسات أنه يفيد في تقدير الإنذار أكثر من التشخيص و المراقبة ، كما أنه يرتفع عند نقل الدم المتكرر لمتلقي العلاج الكيماوي .

4–الديهيدروجيناز الحامضية LDH :

يرتفع بشكل خاص بالمراحل المتقدمة stage–4 في حين يكون طبيعي في معظم الحالات الموضعة للورم . تعبر المستويات العالية عن الحمل الكبير للورم و التكاثر الورمي السريع . و يعتبر في حال غياب المشعرات الجزيئية الأفضل لتحديد الإنذار مع أخذ العمر و المرحلة بعين الاعتبار.

5–الكروموغرانين Chromogranin A :

بروتين حامضي يتناسب المستوى المصلي له مع مرحلة الورم و الإنذار و خاصة عند الأطفال الأكبر من سنة و بمراحل متقدمة.

6–النوروببتيد Neuropeptide Y :

ببتيد عديد الحموض الامينية نجده عند مرضى النوروبلاستوما و ورم القواتم و يترافق المستوى المصلي المرتفع له مع الانتشار المتقدم للورم و التمايز النسيجي الأقل .

XII–التصنيف المرحلي Staging System [15–16] :

كان هنالك العديد من الأنظمة لتصنيف النوروبلاستوما و في عام 1990 تم وضع النظام العالمي لتصنيف النوروبلاستوماInternational Neuroblastoma Staging System و يعتمد هذا النظام على معايير شعاعية و سريرية و جراحية .

التصنيف وفق النظام العالمي لتصنيف النوروبلاستوما INSS :

المرحلة	الوصف
1	• ورم موضع مع استئصال عياني كامل مع أو دون بقايا مجهرية و العقد اللمفية بنفس الجهة و الجهة المقابلة غير مصابة مجهريا
2A	• ورم موضع مع استئصال غير كامل عيانيا دون إصابة العقد اللمفية بنفس الجهة و الجهة المقابلة
2B	• ورم موضع مع أو دوم استئصال عياني كامل مع ايجابية العقد اللمفية بنفس الجهة دون إصابة العقد بالجانب المقابل
3	• ورم أحادي الجانب غير قابل للاستئصال الجراحي يعبر الخط الناصف • ورم موضع أحادي الجانب مع إصابة العقد اللمفية بالجانب المقابل • ورم على الخط الناصف مع امتداد للجهتين من خلال الارتشارح المباشر أو من خلال إصابة العقد اللمفية
4	• ورم بدئي مع نقائل للعظم أو نقي العظم أو الكبد أو الرئة أو العقد اللمفية البعيدة أو أي أعضاء أخرى
4S	• رضيع دون عمر السنة مع ورم موضع(مرحلة II– I) مع امتداد للكبد أو الجلد أو نقي العظم دون إصابة قشر العظم

جدول (2) :التصنيف المرحلي للنوروبلاستوما

- تعتبر نقائل العقد اللمفية و الكبد و نقي العظم أفضل إنذار من النقائل لقشر العظم خاصة عند الأطفال الأصغر من سنتين.
- الورم متعدد البور البدئية يصنف حسب البورة الأكثر انتشاراً .

XIII-التشخيص التفريقي DIFFERENTIAL DIGNOSIS:

سريرياً :

يمكن أن تقلد النوروبلاستوما العديد من الأمراض الجهازية أو الخباثات فمثلاً في حال النقائل العظمية تقلد التهاب المفاصل الرثياني أو ذات العظم و النقي . و في حال إفراز VIP تقلد الانتانات المعوية أو الداء المعوي الالتهابي . وجود التكلسات يشتبه مع النزف الكظري و الضخامة الكبدية تشتبه مع أدواء الخزن.

نسيجياً :

بالفحص تحت المجهر الضوئي يجب تميزها عن أورام الخلية الصغيرة المدورة الزرقاء (غرن ايونغ , لمفوما لا هودجكن, الغرن العضلي المخطط , الورم الارومي الشبكي)

XIV-المعايير الإنذارية PROGNOSTIC FACTORS [1-20-74] :

❖ معايير سريرية :

أهم المعايير السريرية هي مرحلة الورم و عمر المريض عند التشخيص و موقع الورم البدئي

- معدل البقيا 3 سنوات لمرضى المراحل 1 و 2 و4S بين 75% و 90%.
- إنذار المرضى مع المرحلة 3 و 4 يعتمد بشكل أكبر على العمر فالمرضى
  - مرحلة 3 و أصغر من سنة فرصة شفاء 80-90 %
  - الرضع مرحلة 4 لديهم فرصة للحياة 60-70 %
  - المرضى > سنة مع مرحلة 3 معدل بقيا 50 %
  - المرضى > سنة مع مرحلة 4 معدل بقيا 15 %
- المرضى الذين لديهم أورام في الكظر أسوأ إنذاراً من الأورام التي تنشأ على حساب الأعضاء الأخرى و خاصة أورام الصدر.
- يعتبر وجود نقائل بعيدة من العوامل التي تسيء للإنذار.

- كلما كان العمر أصغر عند التشخيص كان الإنذار أفضل و يعبتر عمر 18 شهراً هو الحد الفاصل . حيث معدل البقيا 5 سنوات للمرضى :
  - الأصغر من سنة 83 %
  - 1 -4 سنوات 55 %
  - 5 -9 سنوات 40 %
- قد يستثنى من هذه القاعدة حديثي الولادة أصغر من 4-6 أسابيع بحيث يحتاجون مراقبة لصيقة بسبب التطور السريع للورم و القصور التنفسي و الكلوي الذي يمكن أن يحصل .

❖ المعايير الحيوية :

المعايير الحيوية التي درس تأثيرها على الإنذار هي : التشريح المرضي و الواسمات المصلية و العومل الوراثية .

- **التشريح المرضي :**

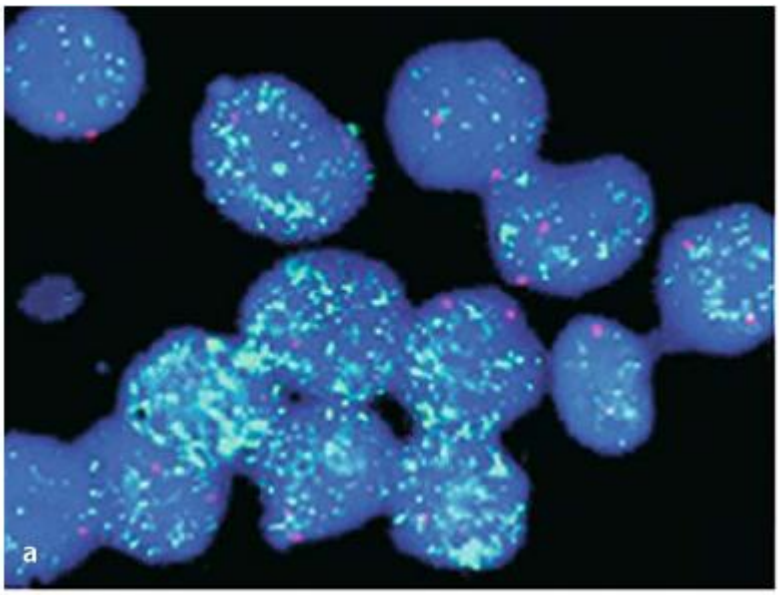
أظهرت الدراسة التي أجراها العالم Shimada و زملائه عام 1999 ميلادي على227 مريض بالنوروبلاستوما معدل البقيا لثلاث سنوات كانت 85% عند المرضى ذوي الإنذار المفضل favorable و 41 % عند المرضى ذوي الإنذار غير المفضل unfavorable .

- **الواسمات المصلية :**
  - الفيريتين يزداد عند بعض المرضى الذين لديهم نمو ورمي فعال و يترافق المستوى المصلي العالي مع الإنذار الأسوأ .
  - NSE : البقيا أسوأ عند المرضى الذين يملكون مستويات مرتفعة مع مرض متقدم
  - LDH : المستويات المرتفعة منه تترافق مع المرض المنتشر.

المستويات أكثر من 1500 وحدة / ليتر تترافق مع إنذار سيء عند الرضع المصابين بالنوربلاستوما .

- **الواسمات الجينية :**

- ازدواجية الصبغيات : أنَ الخلايا الورمية ذات الصيغة الصبغية مفرطة ازدواجية الصبغيات تترافق عادة مع إنذار مفضل عند الرضع المصابين بالنوروبلاستوما . كما أنّ الأورام مفرطة الصبغيات أكثر حظاً لتكون بدرجات منخفضة و أكثر استجابة للعلاج بالسيكلوفوسفاميد و الدكسوروبيسين. و أنّ القيمة الإنذارية لفرط ازدواجية الصبغيات محصورة بشكل كبير بالرضع الأصغر من سنة .
- تضاعف MYCN : و الذي يشاهد بشكل مسيطر في الدرجات المتقدمة للمرض, نجد التضاعف عند 65 % من مرضى المرحلة 4 بعمر بين 18-24 شهراً , و يترافق عادة مع الترقي السريع للورم و الإنذار السيئ بغض النظر عن المرحلة و العمر.
- حذف الذراع القصير للصبغي الأول : ترافق هذا الحذف وفق عدة دراسات مع معدلات بقيا منخفضة و يوجد ترابط قوي بين هذا الحذف و تضاعف MYCN .



الشكل (9): تضاعف مورثة MYCN

XV-مجموعات الخطورة حسب العوامل الإنذارية [17-18] :

تم وضع هذا التصنيف بالاعتماد على عدد من العوامل و هي مرحلة الورم و العمر عند التشخيص و وجود تضاعف MYCN و منسب DI و التشريح المرضي حسب تصنيف Shimada . ومن خلال هذه العوامل تم تحديد ثلاث مجموعات وهي المجموعة منخفضة الخطورة و المجموعة متوسطة الخطورة و المجموعة عالية الخطورة :

المرحلة 1 و المرحلة 2

المرحلة	العمر	MYCN	DI	التشريح المرضي	مجموعة الخطورة
1	أياً كان	أي كانت	أياً كان	أياً كان	منخفضة
2A/2B	أياً كان	بدون تضاعف	أياً كان	أياً كان	منخفضة : أستئصال ≤ 50%
2A/2B	0-12 سنة	بدون تضاعف	أياً كان	أياً كان	متوسطة : أستئصال>50%
2A/2B	أياً كان	مع تضاعف	أياً كان	أياً كان	مرتفعة

المرحلة 3

المرحلة	العمر	MYCN	DI	التشريح المرضي	مجموعة الخطورة
3	< 18 شهر	بدون تضاعف	أياً كان	أياً كان	متوسطة
3	≥18 شهر- 12 سنة	بدون تضاعف	أياً كان	مفضل	متوسطة
3	أياً كان	مع تضاعف	أياً كان	أياً كان	مرتفعة
3	≤ 18 شهر	بدون تضاعف	أياً كان	غير مفضل	مرتفعة

المرحلة 4

المرحلة	العمر	MYCN	DI	التشريح المرضي	مجموعة الخطورة
4	<12 شهر	مع تضاعف	أياً كان	أياً كان	عالية
4	<12 شهر	بدون تضاعف	أياً كان	أياً كان	متوسطة
4	12–18 شهر	مع تضاعف	أياً كان	أياً كان	عالية
4	12–18 شهر	أياً كانت	DI=1	أياً كان	عالية
4	12–18 شهر	أياً كانت	أياً كان	غير مفضل	عالية
4	12–18 شهر	بدون تضاعف	DI=1	مفضل	متوسطة
4	≤ 18 شهر	أياً كانت	أياً كان	أياً كان	عالية

المرحلة 4S

المرحلة	العمر	MYCN	DI	التشريح المرضي	مجموعة الخطورة
4S	< 12 شهر	بدون تضاعف	DI>1	مفضل	منخفضة
4S	< 12 شهر	بدون تضاعف	أياً كان	أياً كان	متوسطة
4S	< 12 شهر	بدون تضاعف	DI=1	أياً كان	متوسطة
4S	< 12 شهر	بدون تضاعف	أياً كان	غير مفضل	متوسطة
4S	< 12 شهر	غير محدد	غير محدد	غير محدد	متوسطة
4S	< 12 شهر	بدون تضاعف	أياً كان	أياً كان	عالية

جدول (3): مجموعات الخطورة حسب العوامل الإنذارية

XVI-الخطة العلاجية [1-25-30] :

❖ الجراحة :

- تلعب الجراحة عند مرضى النوروبلاستوما عدة أدوار :

1-تأكيد وجود الورم.

2-أخذ عينات نسيجية للدراسات النسيجية و الحيوية و الوراثية.

3-البحث عن الانتشار الموضعي للورم .

4-إمكانية استئصال الورم دون إصابة الأعضاء الحيوية .

يجب التأكيد أنّ الفحص العياني للعقد اللمفية لا ينفي الارتشاح الورمي و يجب الاستئصال و الفحص بالمختبر، و يتم ذلك للعقد فوق و تحت الورم. و لا داعي لخزعة الكبد العشوائية لكشف النقائل الخفية .

- و تؤكد دراسة العالم Chamberlain أن معدل البقيا لمدة 3 سنوات كان 40% عند الاستئصال الكامل مقابل 15 % عند الاستئصال الجزئي للورم . و تحدث الاختلاطات بعد الجراحة بنسبة 5-25 % و تشمل :(استئصال الكلية –النزف – الالتصاقات – الانغلاف التالي للجراحة –أذية أوعية الكلية) .

❖ العلاج الشعاعي :

- يعتبر النوروبلاستوما ورم حساس للأشعة . تتراوح الجرعة عادة بين 15-30 غراي حسب عمر المريض و حجم الورم و موقعه و حاليا تبرز أهمية العلاج الشعاعي الحزمي الخارجي .
- بينت دراسة العالم Castleberry المجراة على مجموعتين من مرضى المرحلتين 2B و3 :

الأولى : العلاج بجرعة منخفضة من السيكلوفوسفاميد مع أشعة

الثانية : علاج كيماوي فقط

فكانت النتائج حدوث استجابة كاملة(CR) 76 % للمجموعة الاولى مقابل 46 % للمجموعة الثانية و كانت البقيا الخالية من المرض EFS لثلاث سنوات 59 % للمجموعة الاولى مقابل 32 % للمجموعة للثانية .

- حاليا يتم توجيه الأشعة للمرضى متوسطي الخطورة مع بعض الاستثناءات :

1-المرض المتقدم رغم العلاج الجراحي الجراحي والعلاج الكيماوي.

2-ورم بدئي غير قابل للاستئصال بنهاية العلاج الكيماوي مع مشعرات غير مفضلة .

- تعتبر حل إسعافي عند مرضى 4S مع عسرة تنفسية بسبب الضخامة الكبدية بجرعة كلية 3-6 غراي و ذلك بعد فشل العلاج الكيماوي.
- كما يستعمل في حال انضغاط النخاع الشوكي مع أو دون خزع الصفائح الفقرية بجرعة 5,7-30 غراي و لكن ظهور التاثيرات الجانبية مثل انهدام جسم الفقرة و توقف النمو و الجنف قلل من هذا الاستعمال .
- عند المرضى عالي الخطورة تستعمل الأشعة بجرعة كلية 10-21 غراي و بجرعة يوميا 180-200 س غراي .
- كما تستعمل الأشعة الحزمية في تسكين الألم للمرضى في المراح المتقدمة .
- حاليا تستعمل تقنية التفريس الومضاني (MIBG) الموجهة للحالات الناكسة .

❖ <u>العلاج الكيماوي</u> [30-39] :

يعتبر العلاج الكيماوي الحجر الأساسي في العلاج و **أهم الأدوية المستعملة في العلاج الكيماوي هي :**

سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide –دوكسوروبيسين Doxorubicin –سيسبلاتين– Etoposide– Topotecan –Carboplatin . حيث حققت المشاركات الدوائية(Carboplatin– Etoposide)(Doxorubicin – cyclophosphamide) معدل استجابة يصل حتى 45 %.

بداية لابد من توضيح بعض المفاهيم المتعلقة بالاستجابة للعلاج :

الاستجابة	الموقع البدئي	النقائل	المشعرات
استجابة كاملة CR	• غياب الورم	• غياب النقائل	• VMA/HMA سوية
استجابة جزئية جيدة VGPR	• تراجع حجم الورم بين 90-100%	• تحسن النقائل العظمية الموجودة سابقا و غياب النقائل في الأماكن الأخرى.	• VMA/HMA انخفاض 90%
استجابة جزئية PR	• تراجع حجم الورم بين 50-90 %	• لا بؤر ورمية جديدة . • تراجع البؤر السابقة50-90 % • تحسن النقائل العظمية الموجودة سابقا	• انخفاض قيم VMA/HMA 50-90 %
استجابة مختلطة MR	• تراجع حجم الورم البدئي أو النقائل أكثر من 50 % .	• لا بؤر ورمية جديدة. • زيادة بالحجم أقل من 25 % لأي آفة موجودة سابقا .	
لا استجابة NR	• لا بؤر ورمية جديدة .	• تراجع بالحجم أقل من 50 % • زيادة بالحجم أقل من 25 % لأي آفة موجودة سابقا .	
مرض مترقي PD	• ظهور بؤرة ورمية جديدة . • بزل نقي ايجابي بعد أن كان سلبي	• زيادة بالحجم أكثر من 25 % لأي آفة موجودة .	

جدول (4): أنماط الأستجابة للعلاج الكيماوي

XVII-المعالجة المعتمدة على الخطورة :

1-<u>مجموعة منخفضة الخطورة :</u>

- المرحلة1 : يعتبر الاستئصال الجراحي كافي لكن مع مراقبة لصيقة خوفاً من النكس و تقدر البقيا الخالية من الورم(EFS) لمدة ثلاث سنوات 94 % و مُعدَّل البقيا الإجماليّ(OS) 99 %.

- المرحلة 2A/2B مع غياب تضاعف *MYCN* : يتم التداخل الجراحي على الورم البدئي و استئصال ما أمكن :

1-استئصال عياني أكثر من 50 % : تترك الحالة تحت المراقبة.

2-استئصال عياني أقل من 50 % : يتم تطبيق أربع حلقات علاج كيماوي متوسط الشدة تشمل (سيكلوفوسفاميد -دوكسوروبيسين -ايتوبوزيد-كاربوبلاتين)

و تقدر البقيا الخالية من الورم(EFS) لمدة ثلاث سنوات 90 % و مُعدَّل البقيا الإجماليّ(OS) 98 % .

- مرضى 4S :

- بينت دراسة ألمانية أنّ نسبة 47% من مرضى 4S يحدث لديهم هجوع و تراجع عفوي للورم .
- لا يستطب الاستئصال الجراحي عادة في هذه المجموعة .
- في حال العسرة التنفسية الشديدة أو الإصابة الكبدية يتم تطبيق من 1-4 حلقات علاج كيماوي متوسط الشدة وفق خطة (COG A3961 SCHEMA). كما قد يستعمل العلاج الشعاعي في الحالات الإسعافية بجرعات منخفضة (150 س غراي).
- و تقدر البقيا الخالية من الورم(EFS) لمدة ثلاث سنوات 86% و مُعدَّل البقيا الإجماليّ(OS) 92% .

- لا يلعب العلاج الشعاعي دوراً في علاج هذه المجموعة من المرضى .

2-المجموعة متوسطة الخطورة :

- يتم العلاج باستخدام معالجة كيماوية متوسطة الشدة مؤلفة من(سيكلوفوسفاميد - دوكسوروبيسين -ايتوبوزيد-كاربوبلاتين) وفق خطة (COG A3961 SCHEMA) لمدة 12-24 أسبوعاً حيث يتم تطبيق 4-8 حلقات من الخطة.
- مع تطبيق أشعة موضعة لأي بقية عيانية بعد التداخل الجراحي .

- العلاج الشعاعي للحالات المهددة للحياة أو متلازمة انضغاط النخاع الشوكي غير المستفيدة على العلاج الكيماوي.
- تقدر البقيا الخالية من الورم ل4 سنوات 100% في حال المشعرات البيولوجية مفضلة بمقابل 90–93 % في حال المشعرات البيولوجية غير مفضلة(مثل تضاعف *MYCN*)

Intermediate-Risk Chemotherapy Regimen (COG A3961 SCHEMA)

Course #	Cycle #	Day	Agents
I	1	0	Carboplatin and Etoposide
		1	Etoposide
		1	Etoposide
	2	21	Carboplatin, Cyclophosphamide and Doxorubicin
	3	42	Cyclophosphamide and Etoposide
		43	Etoposide
		44	Etoposide
	4	63	Carboplatin, Etoposide and Doxorubicin
		64	Etoposide
		65	Etoposide
II	5	84–86	Repeat chemotherapy drugs in cycle 3
	6	105	Repeat cycle 2
	7	126–128	Repeat cycle 1
	8	147	Cyclophosphamide and Doxorubicin

For children <1 year of age or who are ≤12 kg in weight, the doses of chemotherapy will be adjusted and given as mg/kg. Each cycle is given at 3 weeks (21 days) interval

Dose of chemotherapeutic agents:

Carboplatin 560 mg/m^2 or 18.6 mg/kg IV over 1 hour for 1 day

Etoposide 120 mg/m^2 or 4 mg/kg IV over 2 hours daily for 3 days

Cyclophosphamide 1,000 mg/m^2 or 33.3 mg/kg over 1 hour daily for 1 day

Doxorubicin 30 mg/m^2 or 1 mg/kg IV over 60 minutes daily for 1 day

Myeloid growth factors (G-CSF or GM-CSF) should be given for infants less than 60 days of age. G-CSF 5 μg/kg/day or GM-CSF 250 μg/m^2/day should start 24 hours post chemotherapy and continue until ANC ≥1,000/mm^3 for 2 consecutive days.

الشكل (10): خطة علاج النوروبلاستوما متوسطة الخطورة

3-المجموعة عالية الخطورة :

❖ العلاج الهجومي Induction Therapy :

- الهدف تقليل حجم الورم و النقائل بأكبر قدر ممكن وعادةً تكون المدة غير محددة و لكن يفضل أن تكون سريعة قبل حدوث المقاومة.
- و تربط بعض الدراسات بين مدى الاستجابة بنهاية هذه الفترة و البقيا مدى الحياة لذلك المرضى مع استجابة CR و VGPR يملكون إنذار أفضل.
- و تعتبر إصابة النقي و النقائل لقشر العظم من المشعرات السيئة جداً في هذه المرحلة.
- حالياً يتم تطبيق خطة (Children Oncology Group) على مدى 5-7 أشهر و بالرغم من الجرعات العالية لبعض الأدوية في هذه الخطة إلا أنّه نسبة حدوث الهجوع الكامل أقل من 75 % من الحالات. وعند 10% من الحالات يترقى الورم خلال فترة العلاج الهجومي .

Induction Therapy for High-risk Group Neuroblastoma
(Children Oncology Group)

Cycle 1	Topotecan	1.2 mg/m^2/dose IV once daily for 5 doses
	Cyclophosphamide	>12 kg 400 mg/m^2/dose IV once daily for 5 doses
		≤12 kg 13.3 mg/kg/dose IV once daily for 5 doses
Cycle 2	Same as Cycle 1	
Peripheral Stem Cell Harvest		
Cycle 3	Cisplatin	>12 kg 50 mg/m^2/dose IV once daily for 4 doses
		≤12 kg 1.66 mg/m^2/dose IV once daily for 4 doses
	Etoposide	>12 kg 200 mg/m^2/dose IV once daily for 3 days
		≤12 kg 6.67 mg/kg/dose IV once daily for 3 days
Cycle 4	Cyclophosphamide	>12 kg 2,100 mg/m^2/dose IV once daily for 2 doses
		≤12 kg 70 mg/kg/dose IV once daily for 2 doses
	Doxorubin	>12 kg 25 mg/m^2/dose IV once daily for 3 doses
		≤12 kg 0.83 mg/kg/dose IV once daily for 3 doses
	Vincristine	>12 kg & ≥12 months 0.67 mg/m^2/dose IV once daily for 3 days
		≤12 kg & ≥12 months 0.022 mg/kg/dose IV once daily for 3 days
		<12 months 0.017 mg/kg/dose IV once daily for 3 days
Cycle 5	Same as Cycle 3	
Surgery		
Cycle 6	Same as Cycle 4	

الشكل (11): العلاج الهجومي النوروبلاستوما عالية الخطورة

- دراسة يابانية أظهرت حدوث استجابة (CR , PR) عند 92% بتطبيق ست حلقات من المشاركة بين (سيكلوفوسفاميد –دوكسوروبيسين –فنكريستين).

❖ العلاج المحافظ Consolidation Therapy :

- بعد العلاج الهجومي و الجراحي يأتي دور العلاج المحافظ من خلال جرعات عالية من العلاج الكيماوي متبوعة بزرع النقي الذاتي مع تشعيع كامل الجسم (TBI)
- نظام العلاج الكيماوي المستخدم حالياً CEM و يشمل الأدوية التالية :

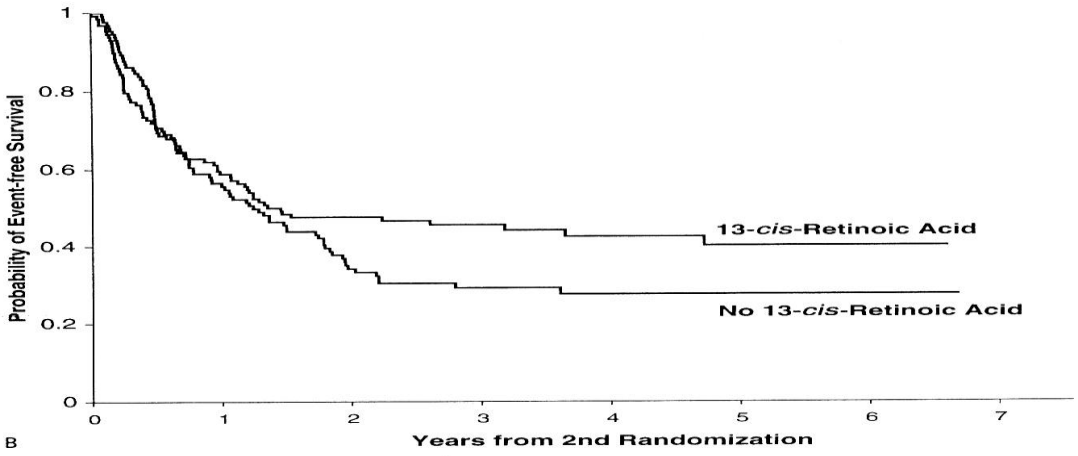
- carboplatin (425 mg/m^2/dose IV for patients >12 kg and 14.2 mg/kg/dose IV for patients ≤12 kg once daily for four doses)
- melphalan (70 mg/m^2/dose IV for patients >12 kg and 2.3 mg/kg/dose IV for patients ≤12 kg once daily for three doses)
- etoposide (338 mg/m^2/dose IV for patients >12 kg and 11.3 mg/kg/dose IV for patients ≤12 kg once daily for four doses).

الشكل (12): خطة CEM زرع النقي

- و قد رفع إدخال الملفلان نسبة البقيا الخالية من المرض لمدة 5 سنوات من 27% إلى 38% .
- حاليا يتم استخدام العلاج الكيماوي متبوعة بزرع نقي العظم الذاتي أو الغيري .
- و في دراسة مجراة من قبل CCG تم مقارنة 20 طفل أُجري لهم زرع نقي عظم مغاير مع 36 طفل أُجري لهم زرع نقي عظم ذاتي بعد تطهير النقي فكانت البقيا الخالية من الورم لمدة 4 سنوات 25% لمرضى زرع النقي الغيري مقابل 49% لمرضى زرع النقي الذاتي . و يفضل استعمال الخلايا الجذعية من الدم المحيطي Peripheral blood stem cells (PBSC) من تلك المستخلصة من نقي العظم بسبب احتوائها على عدد أقل من الخلايا الورمية .

❖ العلاج الداعم: الهدف استئصال أي خلايا ورمية متبقية باستعمال مركبات غير سامة خلوياً تتغلب على البقية الورمية المقاومة للعلاج الكيماوي العديد . من هذه المركبات :

- مركبات الريتنوئيد و على رأسها مركب (13–cisretinoic acid) استعملت لمدة عقدين من الزمن تقوم بتحريض التمايز الخلوي و تخفيض التكاثر ضمن الزجاج بجرعة 80 مغ/م^2 باليوم لمدة 14 يوماً متتالياً من كل شهر لست حلقات .
و أظهرت الدراسات تحسن EFS بعد زرع النقي من 29 % إلى 46% .



الشكل (13): فعالية مركبات الريتنوئيد

- أضداد الغانكليوزيد GD2a : بالتشارك مع العلاج المناعي IL–2 و GM–CSF و التي خفضت من معدل النكس العام و حسنت البقيا مدى الحياة (OS).

XVIII– علاجات جديدة للنوروبلاستوما :

☒ أثبتت مركبات (camptothecin(topotecan ,irinotecan

فائدة مهمة في علاج النوروبلاستوما المعندة و خاصة بالتشارك مع جرعة منخفضة من السيكلوفوسفاميد و تعتبر بعض الدراسات هذه المشاركة جيدة التحمل الخط الأول في علاج النوروبلاستوما عالية الخطورة عند النكس الأول .

☒ كما تعتبر المشاركة بين (irinotecan , temozolomide) من المشاركات الهامة التي تحقق نتائج جيدة .

☒ مركب BSO يملك فعالية في إزالة المقامة للمركبات المؤلكلة .

☒ دراسات حديثة تبين فائدة ABT-751 للنوروبلاستوما المعندة على العلاجات التقليدية .

المعالجة الهدفية [50-57]:

1-بالنظائر المشعة مثل اليود المشع (I^{131})(I^{125}) من خلال ربطها مع MIBG أو anti-GD2 Antibodies .

2-MIBG : تحقق استجابة 30-40 % في الحالات المعندة و الناكسة لكن قد تتسبب بحدوث خباثة ثانوية بمعدل 4 % بعد 5 سنوات من العلاج.

3-الجزيئات :

- مركبات الريتينوئيد الخيار الأفضل للمرضى عالي الخطورة بعد زرع النقي و على رأسها مركب Fenretinide.
- العلاج المناعي : يبنى هذا العلاج على عدة نظريات منها الهجوع العفوي لبعض حالات النوروبلاستوما و ارتشاح الورم بالخلايا اللمفية خاصة عند مرضى OMAS ومنها :
  - Anti- GD2: أضداد وحيدة النسيلة موجهة ضد الغانغليوزيد GD2 و التي حققت استجابة واضحة و مديدة بأكثر من 40% من المرضى.
  - anti-idiotypic vaccination strategies
  - beta-glucan
  - cytolytic T lymphocytes
  - EBV-specific cytotoxic T lymphocytes

- **الانترلوكين : IL-2** بالمشاركة مع IL-12 تملك فعالية مضادة للورم و تحقق استجابة أفضل و أسرع سواء للورم البدئي أو للنقائل .
- Tyrosine Kinase Inhibitors خاصة عند مرضى تضاعف MYNC , و حالياً نتائج جيدة مع CEP-701 و Glaive .

4-أضداد التوعية Anti-Antigenic Agents :

مثل التاليدوميد Thalidomide ،حيث تعتبر النوروبلاستوما من الأورام الموعاة بشدة وتتناسب شدة التوعية مع المظاهر البيولوجية مثل تضاعف *MYCN* و تعتبر علاج واعد بالرغم من التحديات التي تواجه.

5-مضادات الكيناز :

تمكنا من خلال فهم الآلية الامراضية للورم اكتشاف علاجات جديدة و واعدة مثلاً *ALK* الذي يرمز جينة RTK التي وجدت بالنوروبلاستوما العائلية و المفردة .

XIX-النكس و المقاومة على العلاج [1-38]:

- ❖ المرض الناكس Relapse disease: عودة ظهور المرض بعد تحقيق استجابة كاملة أو جزئي جيد جداً (CR/VGPR) و يعبر تحدي حقيقي ولا علاج منقذ و شافي حالياً.
- ❖ المرض المعند Refractory disease : المرض الثابت أو استجابة ضئيلة بعد عدة أشهر من العلاج .
- ❖ المرض المقاوم Resistant neuroblastoma: يشمل المرض الناكس و المرض المعند.
- ❖ المرض المترقي progressive disease : ظهور بؤر جديدة للورم أو زيادة حجم الورم الأساسي أكثر من 25% .
- ❖ حاليا يتم التنبؤ بالحالات المعندة من خلال :

1-تحري الخلايا الورمية بالدم و نقي العظم من خلال تقنية PCR.

2- المسح الجينومي للمرض عند التشخيص .

- معظم حالات النكس تحدث خلال سنتين من زرع النقي و أشيع أماكن النكس هي العظم و نقي العظم . و يشكل النكس في الجملة العصبية المركزية و الرئتين حوالي 8 %.
- يتم تعريف النكس الباكر خلال 6-12 شهر بعد زرع النقي و النكس المتأخر بعد سنة من زرع النقي.
- نجد النكس في الموقع الأساسي للورم عند 10-20 % بدون نقائل بعيدة و 50 % من الحالات مع نقائل بعيدة و يمكن التقليل من هذا النكس من خلال:

1-تعديل جرعة العلاج الكيماوي.

2-الاستئصال التام للورم خلال الجراحة إن أمكن.

3-العلاج الشعاعي لسرير الورم و العقد المحيطة.

- عند مشاركة السيسبلاتين مع الكاربوبلاتين كانت الاستجابة 42 % في الحالات الناكسة
- Temozolomide يعبر الحاجز الدماغي و يفيد في حالات إصابة الدماغ.
- Etoposide بالشكل الفموي يحقق استقرار أو هجوع خفيف عند 10-15 % من المرضى في حالات النكس.

❖ الآلية المقاومة للعلاج تتعلق بعدة عوامل هي :

1-العامل التشريحي مثل الجملة العصبية المركزية و الخصيتين تترافق مع مقاومة أعلى للعلاج .

2-التروية الدموية للمكان : كلما كانت التروية اضعف كانت الاستجابة للعلاج أقل .

3-عوامل للمضيف : الحرائك الدوائية .

4-عوامل جزيئية.

5- عامل إصلاح DNA.

6-ضعف في الموت الخلوي المبرمج بسبب طفرة في p53 .

7-حسب بعض الفرضيات تحدث بسبب وجود خلايا ورمية خفية ضمن النقي المنقول للمريض.

الدراسة العمليّة

Study Of Prognostic Factors Of Pediatric Neuroblastoma In Damascus University Children Hospital

Abstract

Background: This survey aim was to evaluate the epidemiology and outcomes of neuroblastoma patients in one the most important children referral hospitals in Syria.

Material and Methods: This retrospective analytic study was conducted on 122 newly diagnosed neuroblastoma cases.

Results: The average age of patients was 16.6 months, with a male/female ratio of 1.35/1. Of the total, 88 (72.2%) were children and 34 (27.8%) were infants .The adrenals were the most common primary site (47.5 %). Stage 4 at diagnosis accounted for about 54.6 % of all enrolled patients.

Based on Shimada classification we found that patients with Favorable histology have(EFS) 2 years 90%, **and** patients with Unfavorable histology have (EFS) 2 years 21 %.

Conclusions: This study indicates that our patient population with neuroblastomas tends to have more advanced disease.

the overall survival of syrian neuroblastoma patients is still lower than developed countries. Late diagnosis, inability to determine risk group during the years of study and using single protocol for all enrolled patients can be the reasons of lower survival rate.

Keywords: Neuroblastoma – epidemiology – outcome

☒ **هدف الدراسة :**

تهدفُ الدراسة إلى تسليط الضوء على العوامل الإنذاريّة عند الأطفال المصابين بالورم الارومي العصبي والّتي تتضمّن :

- العمر عند التشخيص –النقائل البعيدة
- المرحلة السريريّة –المشعرات الورمية
- التشريح المرضي

والهدف من تحديد هذه العوامل الإنذاريّة هو إمكانيّة تقسيم المرضى المُشخَّصين لاحقاً إلى مجموعات خطورة حسب العوامل الإنذاريّة السابقة ثمّ تطبيق الطريقة العلاجيّة المناسبة لكل مجموعة بما يضمن أفضل النتائج العلاجيّة وتقليل المراضة والوفيّات .

☒ **مكان وزمان الدراسة:**

أُجرِيت الدراسة على المرضى الّذين شُخِّص لهم الورم الأرومي العصبي في شعبة أمراض الدم والأورام في مشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق من تاريخ 2010/1/1 وحتى 2013/1/1 .

☒ **تصميم الدراسة:**

دراسة راجعة للحالات الّتي شُخِّصت خلال الفترة المذكورة.

☒ **مجموعة الدراسة:**

جميع الأطفال الّذين شُخِّص لهم الورم الارومي العصبي في مشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق من عمر يوم وحتى (13) سنة.

☒ **طريقة الدراسة:**

العودة إلى سجلاّت المرضى الّذين شُخِّص لهم الورم الأرومي العصبي خلال الفترة المذكورة وتوثيق البيانات التالية :

• أسم المريض –تاريخ التشخيص – الجنس –العمر عند التشخيص

• النمط النسيجي – المكان البدئي للورم – النقائل البعيدة –المرحلة السريريّة

• تاريخ آخر متابعة – تاريخ الوفاة – سبب الوفاة

ثمّ دراسة العوامل الإنذاريّة كمايلي :

– تقسيم عيّنة الدراسة وفق كل عامل إنذاريّ إلى مجموعات.

– حساب مُعدَّل البقيا الإجماليّ لمدة سنتين لكل مجموعة من المجموعات السابقة.

و ذلك من خلال استخدام البرنامج الاحصائي SPSS .

النتائج و المناقشة:

أولا– الإحصاء الوصفي :

وهنا تمت دراسة عدد من المتغيرات على كامل أفراد العينة و هم 122 مريضاً و كانت النتائج كالتالي :

❖ الجنس :

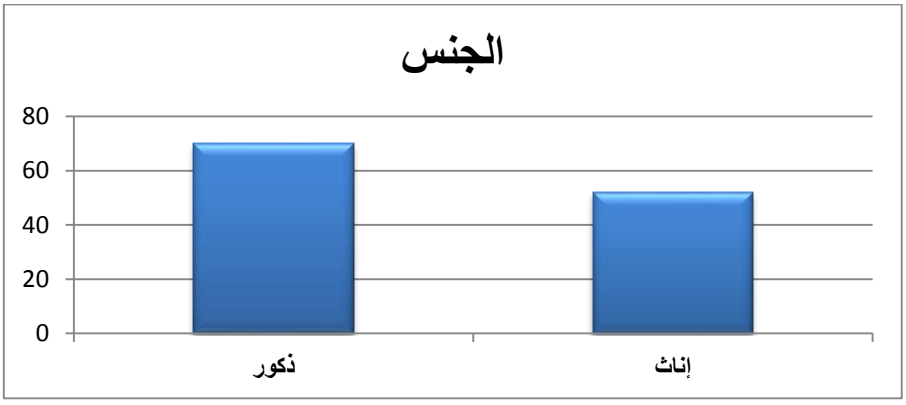
• بلغ عدد المصابين الذكور (70) مريضاً، بنسبة (57,4 %).

وعدد المصابات الإناث (52) مريضةً، بنسبة (42,6 %)

إصابة الذكور أعلى من إصابة الإناث بنسبة **(1:1,35)** و بذلك نتشابه مع الدراسة التركية [60] المنشورة عام 2009 حيث كان معدل اصابة الذكور للاناث **(1:1,3)** و نختلف قليلاً عن الدراسة الإيرانية[59] المنشورة عام 2013 حيث كان معدل اصابة الذكور حوالي ضعفين معدل إصابة الإناث **(1:1,9)** .

الجنس	**العدد**	**النسبة**
ذكور	70	% 57,4
إناث	52	% 42,6

جدول (5) توزع العينة حسب الجنس



الشكل (14): توزع العينة حسب الجنس

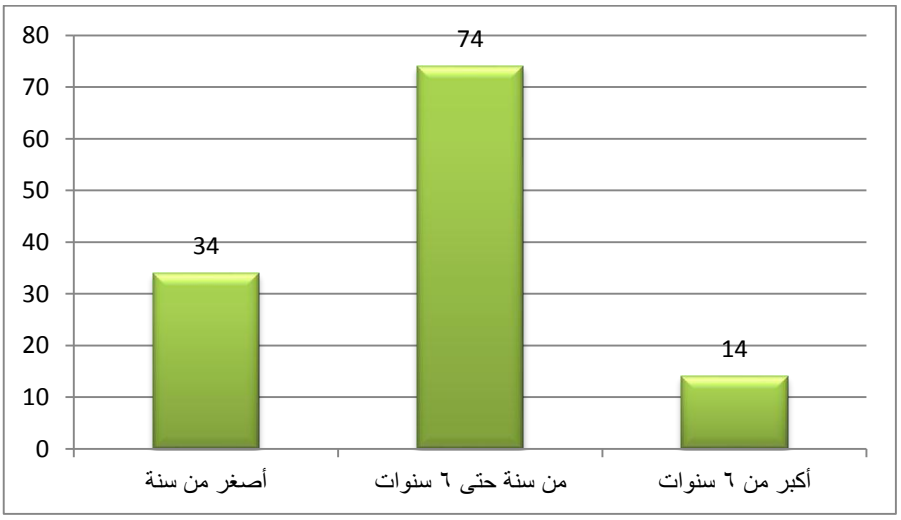
❖ العمر :

تم تقسيم المرضى هنا إلى ثلاث مجموعات عمرية :

الأولى : عمر أصغر من سنة و الثانية : من عمر السنة و حتى عمر ال6 سنوات ضمناً و الثالثة : عمر أكبر من 6 سنوات . و كانت النتائج كالتالي :

الفئات العمرية	العدد	النسبة
أصغر من سنة	34	%27,8
من سنة حتى 6 سنوات	74	%67,2
أكبر من 6 سنوات	14	% 4,9

جدول (6) توزع العينة حسب العمر



الشكل (15): توزع العينة حسب العمر

نلاحظ أن معظم المرضى حوالي 67 % كانوا بعمر سنة إلى 6 سنوات ضمناً و شكل المرضى بعمر أقل من سنة 27 % من الحالات في حين كانت النسبة الأقل للمرضى فوق عمر 6 سنوات 27% و نلاحظ أن حوالي 95 % من الحالات تحت عمر 6 سنوات .

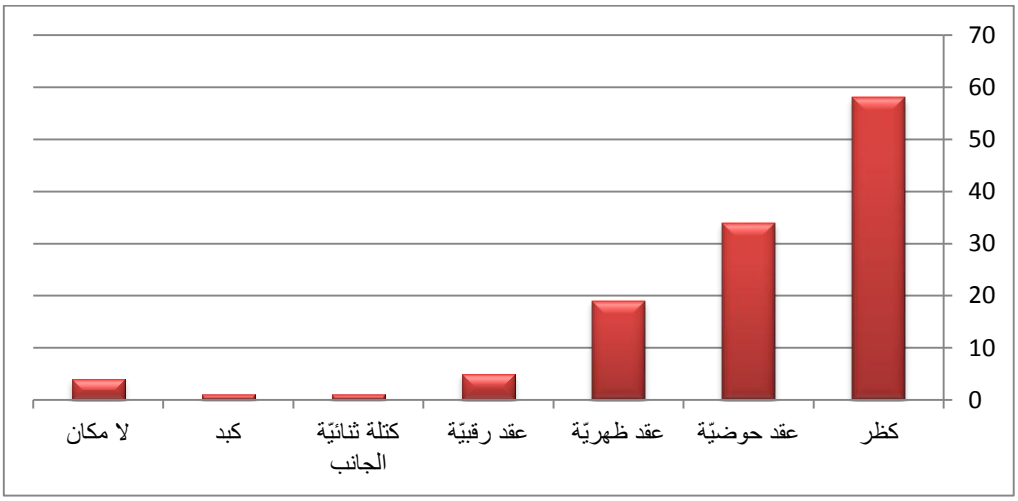
و قد تراوحت أعمار المرضى بين 1 شهر و 132 شهراً و **العمر الوسطي للحدوث بلغ 16,6 شهراً.**

❖ موقع الورم :

وهنا تم تقسيم المرضى اعتماداً على مكان الورم البدئي الذي تم تقصيه من خلال الاستعانة بالاستقصاءات الشعاعية :

الموضع	العدد	النسبة
كظر	58	%47.5
عقد حوضيّة	34	%27.9
عقد ظهريّة	19	%15.6
عقد رقبيّة	5	%4.1
كتلة ثنائيّة الجانب	1	%0.8
كبد	1	%0.8
بؤرة غير محددة	4	%3.3

جدول (7) توزع العينة حسب موقع الورم



الشكل (16): توزع العينة حسب موقع الورم

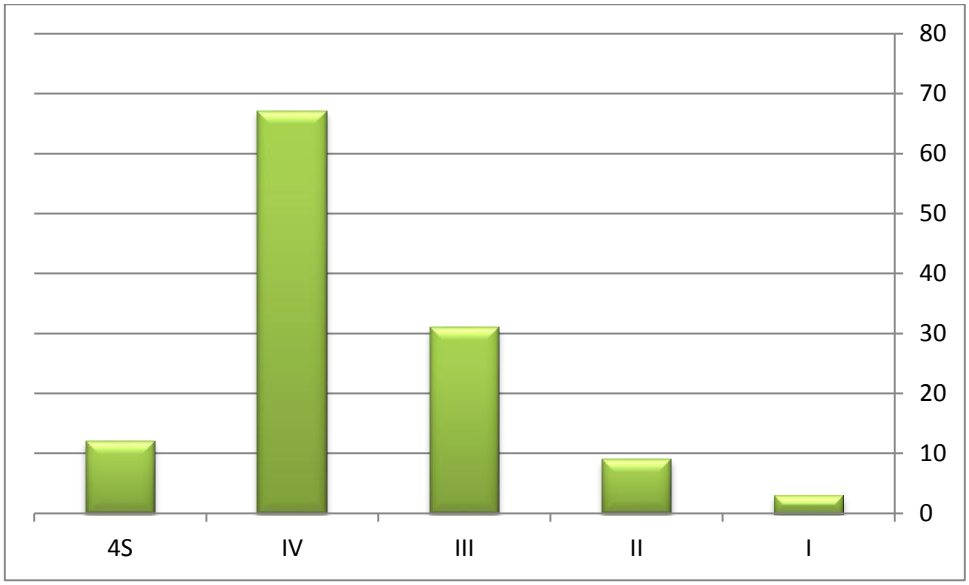
نلاحظ من خلال الدراسة أن حوالي 74 % من الحالات كان الورم البدئي بالبطن إما على حساب الكظر (47,5%) أو على حساب العقد الودية البطنية (27,9%). و هذا ايضاً يتوافق مع الدراسة الإيرانية[59]حيث شكل الورم البدئي بالبطن 72 % من الحالات . و لم نستطيع تحديد مكان الورم البدئي في (3,3%) من الحالات .

❖ مرحلة الورم :

هنا تم توزيع المرضى إلى المجموعات الأساسية المعتمدة حسب التصنيف العالمي للنوروبلاستوما INSS وهي المراحل **I** و **II** و **III** و **IV** و **4S** .

المرحلة	دراستنا			الدراسة الايرانية		
	< سنة	> سنة	**العدد الكلي (%)**	< سنة	> سنة	العدد الكلي (%)
I	**1**	**2**	**(2,5)3**	15	11	(14.5)26
II	**6**	**3**	**(7,4)9**	20	8	(15.9)28
III	**26**	**5**	**(25,4)31**	21	4	(13.8)24
IV	**55**	**12**	**(54,6)67**	81	14	(53.8)95
4S	**0**	**12**	**(9,8)12**	0	4	(2.1)4

جدول (8) توزع العينة حسب المرحلة



الشكل (17): توزع العينة حسب المرحلة

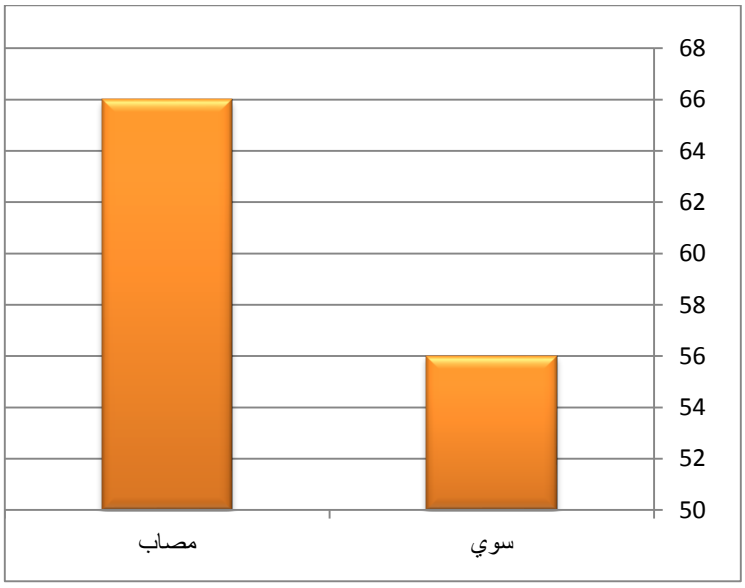
- ونلاحظ من خلال الدراسة أنه حوالي أكثر من نصف المرضى لدينا (54,6%) يأتي بمرحلة متقدمة غالبا مع نقائل بعيدة إلى نقي العظم و هذا يتطابق مع الدراسة الإيرانية حيث (53 %) من المرضى كانت ضمن المرحلة IV .
- في حين كانت نسبة الرضع بمرحلة **4S** في دراستنا حوالي (9,8%) و كانت أقل من ذلك بالدراسة الإيرانية حيث بلغت حوالي 2 % فقط .

❖ بزل النقي :

و هنا تمت دراسة إيجابية بزل النقي و ذلك بالاعتماد على بزل النقي مع خزعة نقي العظم ثنائية الجانب و تم الحكم على سلامة النقي بعد التأكد من سلامة العينات الأربع المدروسة فكانت النتائج كمايلي :

BM	العدد	النسبة
سوي	56	%45,9
مصاب	66	%54,1

جدول (9) توزع العينة حسب اصابة نقي العظم



الشكل (18): توزع العينة حسب اصابة نقي العظم

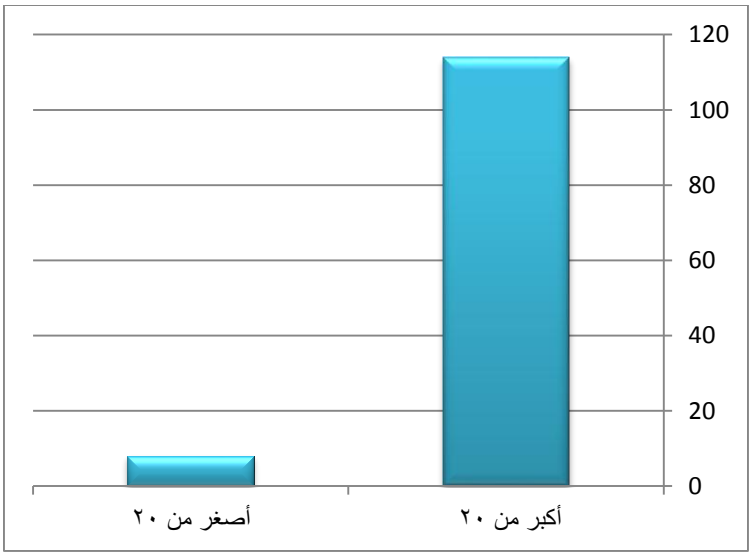
و لاحظنا من خلال هذه الدراسة أنه أكثر من نصف المرضى (54,1%) كان لديها إصابة في نقي العظم عند التشخيص الأولي أي أن المرضى غالبا ما يأتون إلينا بالمراحل المتقدمة من المرض.

❖ NSE

عند معايرة NSE عند المرضى يتم سحب عينات الدم قبل البدء بأي علاج كيماوي و إرسالها للمختبر إذا اعتبرنا أن الرقم الطبيعي ل NSE حسب المختبر المعتمد في مشفى الأطفال الجامعي هو (20 نانوغرام / مل) نلاحظ أنه عند(93,4%) كان مرتفع و أعلى من الحد الطبيعي .

NSE	العدد	النسبة
أكبر من 20	114	%93.4
أصغر من 20	8	%6.6

جدول (10) توزع العينة حسب قيمة NSE



الشكل (19): توزع العينة حسب قيمة NSE

❖ LDH

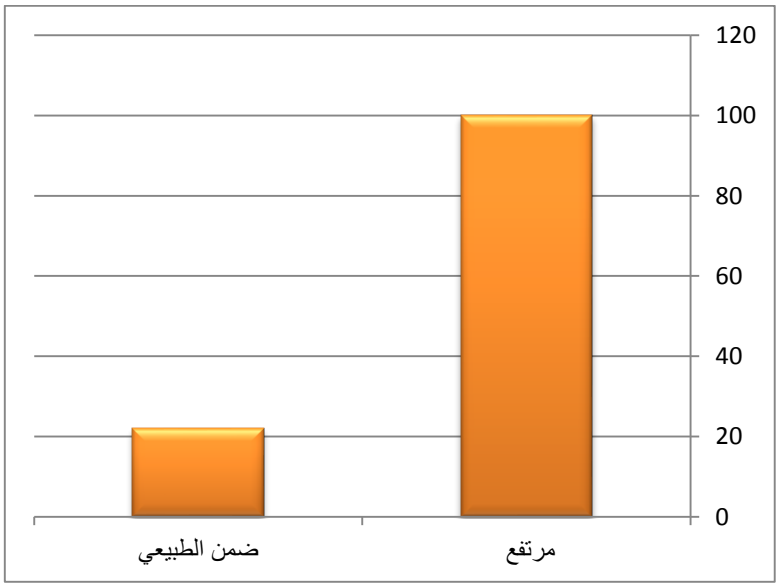
تم معايرة قيمة LDH عند كل المرضى المشخصين حديثا قبل البدء بالعلاج الجراحي أو الكيماوي و تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين :

الأولى مع قيم أعلى من الحد الطبيعي نسبة للعمر و **الثانية** مع قيم ضمن الطبيعي نسبة للعمر .

نلاحظ أنه عند(82 %) كانت القيمة مرتفعة و أعلى من الحد الطبيعي لل LDH حسب العمر .

LDH	العدد	النسبة
مرتفع	100	% 82
ضمن الطبيعي	22	% 18

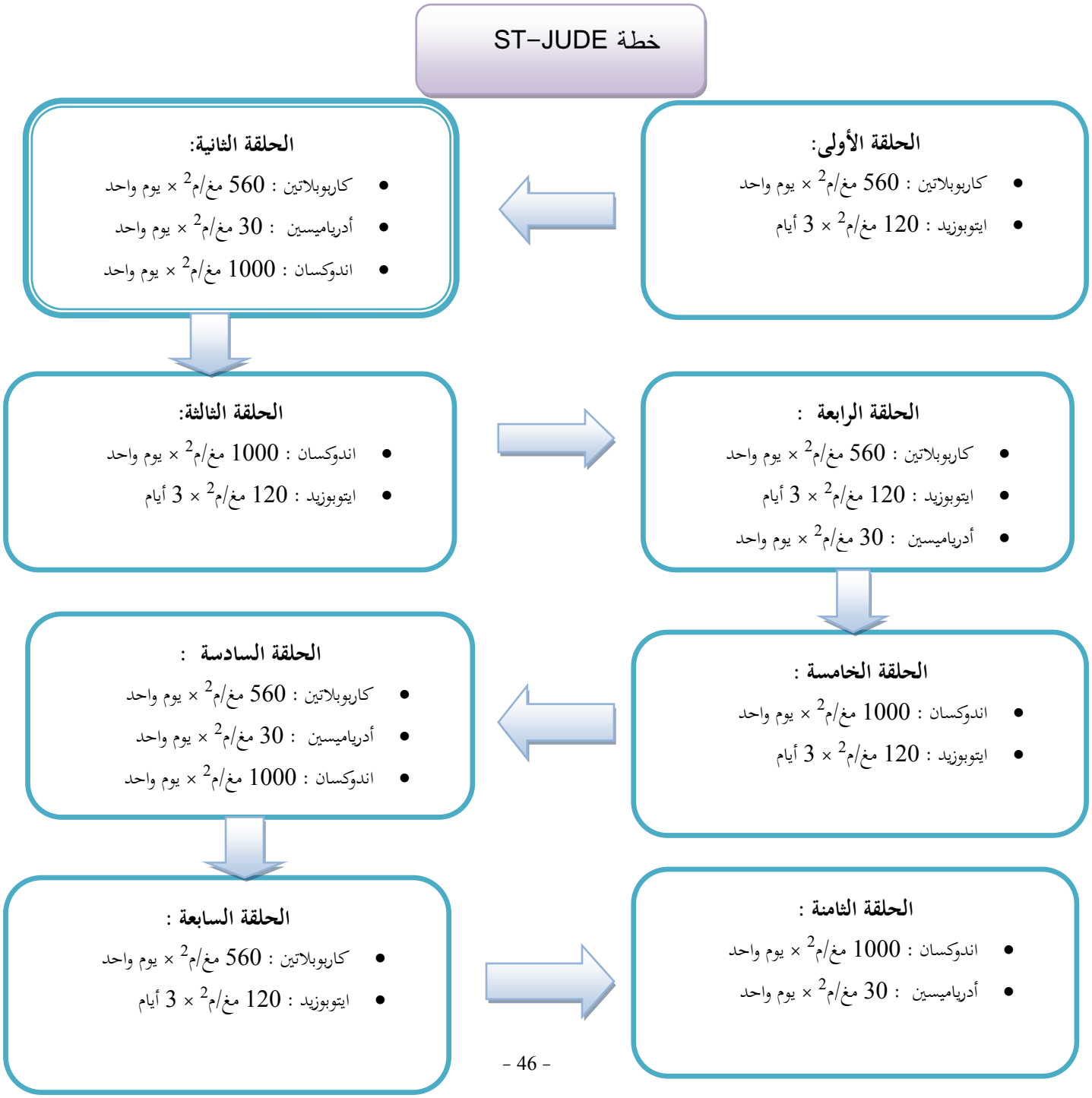
جدول (11) توزع العينة حسب قيمة LDH



الشكل (20): توزع العينة حسب قيمة LDH

❖ الاستجابة للعلاج الكيماوي وفق الخطة الموحدة المعتمدة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وهي خطة ST-JUDE:

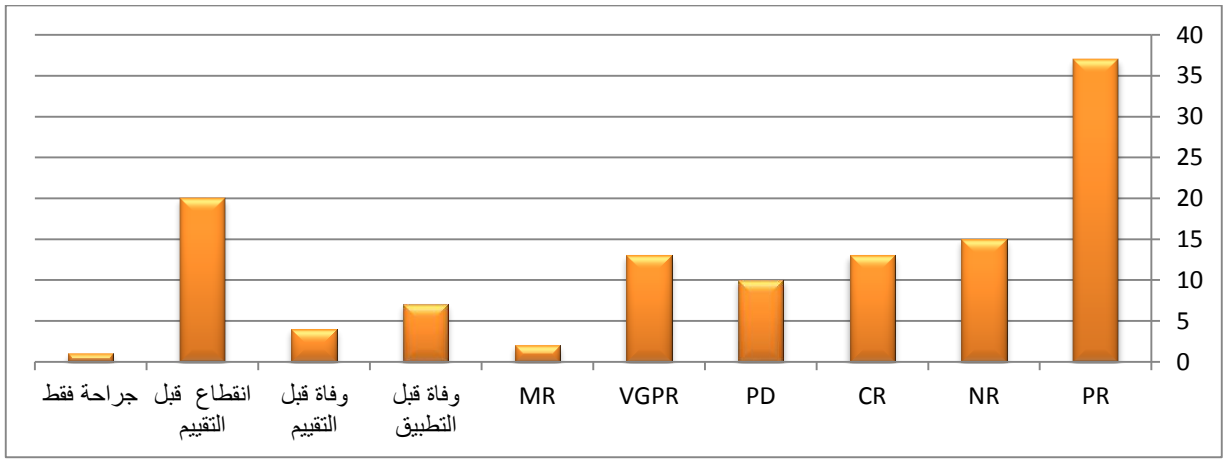
بعد أن قمنا بتطبيق خطة العلاج الكيماوي و عند التقييم الأول بعد 4 أشواط من العلاج الكيماوي نلاحظ أن حوالي(10 %) من الحالات فقط حدث لديها استجابة كاملة في حين معظم الحالات ، (41 %) كانت الاستجابة لديها جزئية . أما باقي الحالات نلاحظ أنه إما لم يحدث أي تبدل أو انه ظهرت أفات جديدة بأماكن جديدة ، مع ملاحظة أن هناك نسبة جيدة من الحالات (16.4%) انقطعت قبل إجراء التقييم الأول بعد العلاج الكيماوي .



و كانت النتائج كالتالي :

الاستجابة	العدد	النسبة
PR	37	%30.3
NR	15	%12.3
CR	13	%10.7
PD	10	%8.2
VGPR	13	%10.7
MR	2	%1.6
وفاة قبل التطبيق	7	%5.7
وفاة قبل التقييم	4	%3.3
انقطاع قبل التقييم	20	%16.4
جراحة فقط	1	%0.8

جدول (12) توزع العينة حسب الاستجابة للعلاج الكيماوي



الشكل (21): توزع العينة حسب الاستجابة للعلاج الكيماوي

❖ الوفاة و أسباب الوفاة

نلاحظ أن عدد الحالات المتوفاة خلال مدة الدراسة كانت 13 حالة و احتل إنتان الدم السبب الأول للوفاة و الذي غالباً كان سبب ثانوي لتطبيق جرعات العلاج الكيماوي .

سبب الوفاة	**العدد**	**النسبة**
إنتان دم	6	% 46,4
قصور تنفسي	2	% 15,4
قصور كبد	1	% 7,7
نزف دماغي	3	% 23,1
نزف رئوي	1	% 7,7

جدول (13) : اسباب الوفاة

ثانيا– ربط بعض المشعرات بالبقيا لمدة سنتين **(EFS)** :

و هنا سوف نقوم بدراسة علاقة بعض المتغيرات بالبقيا لمدة سنتين فقط بسبب صعوبة متابعة المرضى لمدة أطول و لقد قمنا في هذه الحالة باستبعاد 40 مريضاً بسبب الانقطاع و عدم مراجعة المشفى و عدم القدرة على التواصل مع الأهل.

- الجنس :

الجنس	البقيا لمدة 2 سنة	**دراسة** EVANS
ذكور	% 72	%56
إناث	%77	% 64

جدول (14) : علاقة الجنس بالبقيا

(P–VALUE=0.891)

نلاحظ من القيمة الإحصائيّة الناتجة أنها تعبّر عن عدم وجود علاقة لجنس المريض على معدل البقيا لمدة سنتين و هذا يتطابق مع دراسة العالمEVANS [60] حيث معدل البقيا لمدة سنتين عند الذكور 56% و الإناث 64 % بالرغم من أن معدل البقيا عند الإناث أعلى إلا أنه بدون قيمة إحصائية (p=0.5).

- العمر :

العمر	البقيا لمدة 2 سنة	الدراسة الايرانية لمدة ثلاث سنوات
< سنة	**%92**	**% 85**
≤ سنة	**%59**	**% 33**

جدول (15) : علاقة العمر بالبقيا

(P−VALUE=0.000078)

من القيمة الإحصائيّة السابقة ينتج وجود ارتباط وثيق بين عمر المريض و مصيره و ذلك بقيمة إحصائيّة (P−VALUE=0.000078) ومنه كلّما كان المصاب أصغر من سنة كان احتمال البقيا لديه لمدة سنتين أعلى.

و هذا يتوافق مع الدراسة الايرانية[59] المنشورة عام 2013 تبين فيها أن معدل البقيا لمدة ثلاث سنوات عند الرضع بعمر اقل من سنة (85 %) مقارنة مع الأطفال بعمر السنة أو اكبر (33 %) بفارق إحصائي هام (p=0.0004) .

- مرحلة المرض :

STAGE	البقيا لمدة 2 سنة
IV4+II+I	% 92
IV+III	% 69

جدول (16) : علاقة مرحلة الورم بالبقيا

نلاحظ من خلال الدراسة ان المرضى بمراحل متقدمة المرحلة 3 و المرحلة 4 يملكون بقيا لمدة سنتين أقل من المرضى بمراحل مبكرة مع فارق احصائي هام(**P−VALUE=0.001**) و قد نجد بعض التشابه

مع نتائج الدراسة الصينية [62] التي وجدت أن معدل البقيا مدة سنتين عند مرضى المرحل المتقدمة **(III-IV)** 44,3 % .

ثالثا – دراسة أهمية التشريح المرضي وفق تصنيف Shimada كعامل إنذاري هام عند مرضى النوروبلاستوما :

تتألف عينة البحث من 29 طفلاً تم تحديدهم وفق الشروط التالية وهي :

1- أن يكون تشخيص الورم عن طريق الخزعة حصريا

2- عدم تطبيق أي علاج كيماوي قبل إجراء الخزعة لدراسة التشريح المريض و معرفة تصنيف Shimada .

3- متابعة المرضى مدة سنتين على الأقل لتحديد معدل البقيا لديهم

☒ قسم الأطفال إلى ثلاث مجموعات وفق العمر:

المجموعة الأولى : أطفال بعمر أقل من 1.5 سنة ، 12 حالة بنسبة 41.3 % من مجموع الحالات.

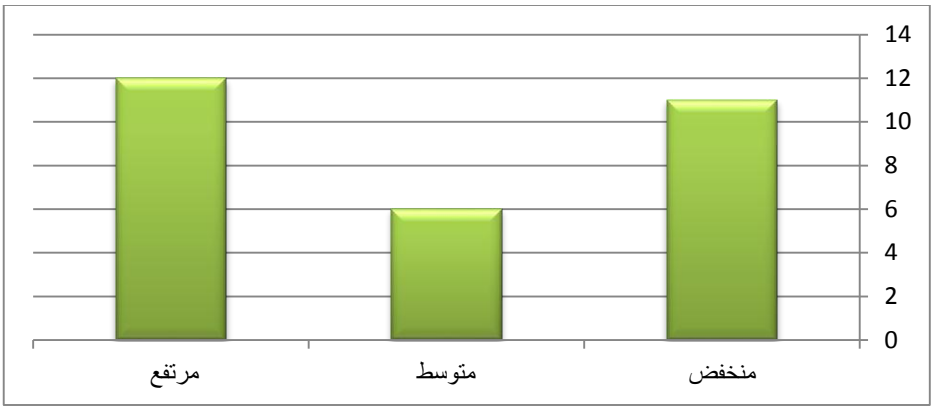
المجموعة الثانية : أطفال بعمر بين 1.5 و 5 سنوات ، 11 حالة بنسبة 37.9 % من مجموع الحالات.

المجموعة الثالثة : أطفال بعمر أكبر من 5 سنوات ، 6 حالات بنسبة 20.6 % من مجموع الحالات.

تبين أن كل العينات المدروسة من النمط الخلوي سيء التمايز Poorly differentiated subtype و عند دراسة مشعر الانقسام الخيطي (Mitosis-Karyorrhexis Index) تحت المجهر الضوئي كانت النتائج كالتالي :

MKI	عدد المرضى	النسبة المئوية
منخفض	11	% 38
متوسط	6	% 20
مرتفع	12	% 41

جدول (17) : توزع MKI على المرضى

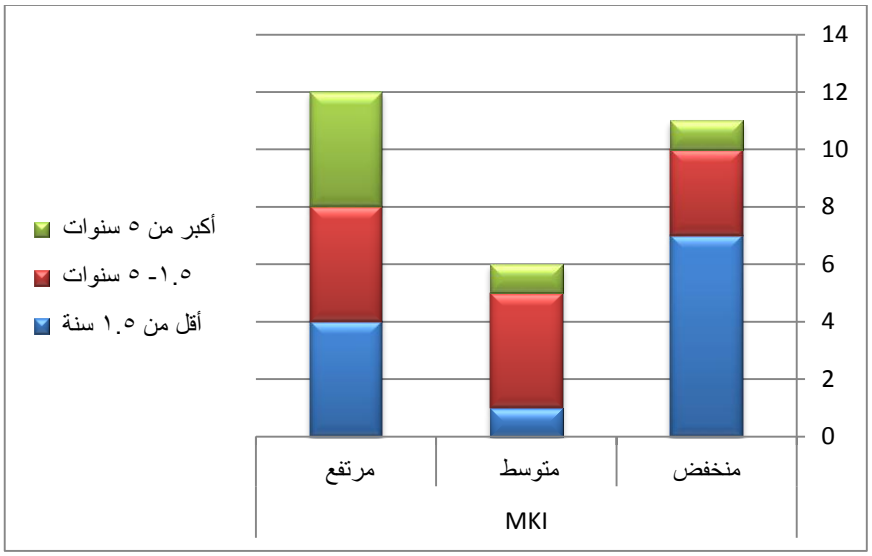


الشكل (22): توزع MKI على المرضى

❖ عند ربط مشعر الانقسام الخيطي مع العمر نلاحظ أن غالبية المرضى بعمر أكبر من 5 سنوات تملك مشعر انقسام عالي في حين معظم الأطفال بعمر أقل من 1.5 سنة تملك مشعر انقسام منخفض .

ورم سيء التمايز Poorly differentiated subtype			
العمر	MKI		
	منخفض	متوسط	مرتفع
أقل من 1.5 سنة	7	1	4
1.5- 5 سنوات	3	4	4
أكبر من 5 سنوات	1	1	4
العدد	11	6	12

جدول (18): توزع MKI حسب العمر



الشكل (23): توزع MKI حسب العمر

و عند تطبيق معايير تصنيف Shimada على عينة المرضى في دراستنا ظهرت النتائج التالية :

- ❖ 10 مرضى من ذوي الإنذار المفضل بنسبة 34.4 %
- ❖ 19 مريض من ذوي الإنذار غير المفضل بنسبة 65.5 %

و بمتابعة المرضى على مدى سنتين و دراسة معدل البقيا لديهم كانت النتائج كالتالي :

- معدل البقيا عند مرضى الإنذار المفضل favorable 90 %
- معدل البقيا عند مرضى الإنذار غير المفضل unfavorable 21 %

❖ و بمقارنة نتائج دراستنا مع نتائج دراسة العالم Shimada [58] و زملائه على 538 مريض في مشفى لوس انجلوس في الولايات المتحدة الأمريكية وجدنا الفوارق التالية من حيث معدل الانقسام الخيطي نلاحظ أن حوالي 40% من مرضانا تملك مشعر انقسام عالي الذي يعبر عن شدة خباثة المرض عندهم و بالمقابل نجد في دراسة Shimada أنه فقط حوالي 21 % من مرضاه يملك معدل انقسام عالي دون اي تفسير واضح لهذا الاختلاف بالنتائج .

MKI	دراستنا	دراسة Shimada
منخفض	% 38	% 56
متوسط	% 20	% 22.5
مرتفع	% 41	% 21.4

جدول (19) : فرق MKI بين دراستنا و دراسة Shimada

و بمقارنة التصنيف المرحلي بين كلا الدراستين كان غالبية مرضانا بمرحلة 2 و 3 بينما في دراسة Shimada كان حوالي نصف المرضى في المرحلة 4

المرحلة	دراستنا	دراسة Shimada
I	% 0	% 11
II	% 31	%14
III	% 31	% 21
IV	% 21	% 45
IV-S	% 17	% 9

جدول (20) : فرق المرحلة بين دراستنا و دراسة Shimada

- و عندما ربطنا التصنيف المرحلي مع مشعر الانقسام الخيطي نلاحظ أنه في نصف المراحل تقريباً يكون مشعر الانقسام مرتفع في دراستنا على العكس من دراسة العالم Shimada حيث يكون مشعر الانقسام منخفض في أغلب الحالات على اختلاف المراحل .

المرحلة		MKI		
		منخفض	متوسط	مرتفع
I	دراستنا	% 0	%0	%0
	Shimada	% 84	% 16	%0
II	دراستنا	% 33	% 11	%56
	Shimada	% 80	% 16	% 4
III	دراستنا	%22	%33	%44
	Shimada	%57	% 22	% 22
IV	دراستنا	%50	%33	%17
	Shimada	% 38	% 26	% 36
4S	دراستنا	%60	% 0	%40
	Shimada	% 76	% 24	% 0

جدول (21) : العلاقة بين المرحلة و MKI

- و بدراسة معدل البقيا نجد أن المجموعة التي تملك إنذار مفضل favorable لديها معدل بقيا أفضل من تلك التي تملك إنذار غير مفضل unfavorable بفارق احصائي هام (P-VALUE=0.00038) و هذا يتناسب مع معدلات الدراسة العالمية للعالم Shimada و زملائه حيث كانت النتائج لديه كالتالي :

Shimada	معدل البقيا في دراستنا	معدل البقيا في دراسة Shimada
إنذار مفضل favorable	% 90	% 88
إنذار غير مفضل unfavorable	% 21	% 40

جدول (22) : معدل البقيا حسب تصنيفShimada

خلاصة النتائج :

1- شملت هذه الدراسة مرضى النوروبلاستوما في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق بين أعوام 2010-2012 و الذين بلغ عددهم 122 مريضاً.

2- رجحان الذكور على الإناث في الإصابة .

3- العمر الوسطي للمرض بلغ 16,6 شهراً.

4- حوالي 75 % من المرضى كانو بمراحل متقدمة (3-4) .

5- كان انتان الدم أهم سبب للوفاة عندهم .

6- لا علاقة للجنس بمعدل البقيا عند المرضى .

7- معدل البقيا أفضل عند الأطفال بعمر أقل من سنة منه عند الأطفال الاكبر من سنة.

8- الإنذار اسوأ عند المرضى بالمراحل المتقدة للورم.

9- يملك تصنيف Shimada أهمية سريرية كبيرة تتعلق بالإنذار، حيث المرضى الإنذار المفضل favorable وفق تصنيف Shimada تملك الإنذار الأفضل .

التوصيات

بناءً على ماسبق يمكن التوصية بالأمور التالية :

1) تصنيف المرضى حسب العوامل الإنذارية الممكن تحديدها منذ البداية (العمر – مرحلة الورم – التشريح المرضي)

2) إجراء الدراسة التشريح المرضي وفق تصنيف Shimada لكل العينات المرضية لذلك حتى يتم استخدامه كعامل إنذاري و تقسيم المرضى إلى مجموعات علاجية

3) تصنيف المرضى وفق الدراسات والتوصيات العالميّة في مجموعات خطورة وتحديد العلاج المناسب منذ البدء.

4) عدم تطبيق خطة علاج واحدة لكل المرضى مما يقلل من احتمالية البقيا مدة اطول و الشفاء

5) توفير الاستقصاءات المخبرية المتطورة التي تساعد على تحديد خطورة المرض مثل كشف تضاعف MYCN

6) إمكانيّة إجراء دراسة جزيئيّة وراثيّة مستقبلاً وذلك لتسليط الضوء على بعض الاضطرابات الصبغيّة والوراثيّة الّتي تلعب دوراً في إنذار الورم.

7) تحسين ظروف العقامة والعزل الإنتاني للمرضى وذلك لتقليل نسبة الوفيّات الناجمة عن الإنتانات.

8) العمل على حل المشاكل الأساسية التي سببت عدم متابعة الأطفال للعلاج بسبب بعد المسافات أو المشاكل الأمنية

الجداول الواردة في البحث

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
1	تصنيف Shimada	10
2	التصنيف المرحلي للنوروبلاستوما	19
3	مجموعات الخطورة حسب العوامل الإنذارية	24
4	أنماط الأستجابة للعلاج الكيماوي	27
5	توزع العينة حسب الجنس	39
6	توزع العينة حسب العمر	40
7	توزع العينة حسب موقع الورم	41
8	توزع العينة حسب المرحلة	42
9	توزع العينة حسب اصابة نقي العظم	43
10	توزع العينة حسب قيمة NSE	44
11	توزع العينة حسب قيمة LDH	45
12	توزع العينة حسب الاستجابة للعلاج الكيماوي	47
13	اسباب الوفاة	48
14	علاقة الجنس بالبقيا	48
15	علاقة العمر بالبقيا	49
16	علاقة مرحلة الورم بالبقيا	49
17	توزع MKI على المرضى	50
18	توزع MKI حسب العمر	51
19	فرق MKI بين دراستنا و دراسة Shimada	53
20	فرق المرحلة بين دراستنا و دراسة Shimada	53
21	العلاقة بين المرحلة و MKI	54
22	معدل البقيا حسب تصنيفShimada	54

الأشكال الواردة في البحث

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
1	المواقع الجينية لمورثات النوروبلاستوما	5
2	شجرة الوراثة لبعض مرضى النوروبلاستوما العائلية	6
3	التمايز العصبي لخلية النورويلاستوما	7
4	مستقبلات المغذيات العصبية	8
5	التشريح المرضى لورم النورويلاستوما	11
6	المواقع التشريحية للنورويلاستوما	13
7	علاقة الموقع البدئي مع مرحلة الورم	14
8	زهيرات النوروبلاستوما ضمن نقي العظم	16
9	تضاعف مورثة MYCN	22
10	خطة علاج النوروبلاستوما متوسطة الخطورة	29
11	العلاج الهجومي النوروبلاستوما عالية الخطورة	30
12	خطة CEM زرع النقي	31
13	فعالية مركبات الريتنوئيد	32
14	توزع العينة حسب الجنس	39
15	توزع العينة حسب العمر	40
16	توزع العينة حسب موقع الورم	41
17	توزع العينة حسب المرحلة	42
18	توزع العينة حسب أصابة نقي العظم	43
19	توزع العينة حسب قيمة NSE	44
20	توزع العينة حسب قيمة LDH	45
21	توزع العينة حسب الاستجابة للعلاج الكيماوي	47
22	توزع MKI على المرضى	51
23	توزع MKI حسب العمر	52
24		

المراجع

1. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 5th ed Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:933–970.
2. Buck GM,Michalek AM,Chen CJ,Nasca PC, Baptiste MS (2001) Perinatal factors and risk of neuroblastoma. Paediatr Perinat Epidemiol 15:47–53
3. Bunin GR,Ward E, Kramer S, Rhee CA,Meadows (1990) Neuroblastoma and parental occupation. Am J Epidemiol131:776–780
4. Daniels JL, Olshan AF, Teschke K, Hertz-Picciotto I, Savitz DA Blatt J, Bondy ML,Neglia JP, Pollock BH, Cohn SL, Look AT, Seeger RC, Castleberry RP (2001) Residential pesticide exposure and the risk of neuroblastoma. Epidemiology12:20–27
5. Knudson AG Jr, Strong LC (1972) Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. Am J Hum Genet24:514–532
6. Kushner BH, Gilbert F, Helson L (1986) Familial neuroblastoma Case reports, literature review, and etiologic considerations Cancer 57:1887–1893
7. Alaminos M, Mora J, Cheung NK et al. (2003) Genome-wide analysis of gene expression associated with *MYCN* in human neuroblastoma. Cancer Res 63:4538–4546
8. Brodeur GM,Green AA,Hayes FA et al. (1981) Cytogenetic features of human neuroblastomas and cell lines. Cancer Res41:4678–4686
9. Groffen J, Stephenson JR,Heisterkamp N et al. (1984) Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell 36:93–99
10. Ambros IM,Hata J-I, Joshi VV, Roald B, Dehner LP, Tuchler H Potschger U, Shimada H (2002) Morphologic features of, neuroblastoma (Schwannian stroma poor tumors) in clinically favorable and unfavorable groups. Cancer 94:1574–1583
11. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B(1999a) Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendation by the International Neuroblastoma Pathology Committee. Cancer 86:349–363

12. Shimada H,Ambros IM, Dehner LP,Hata J, Joshi VV,Roald B et al. (1999b) The International Neuroblastoma Pathology Classification (Shimada System). Cancer 86:364-372
13. Sawada T, Kidowaki T, Sakamoto I, et al. Neuroblastoma. Mass screening for early detection and its prognosis. Cancer1984;53:2731-2735
14. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 2003;3:203-216.
15. Katzenstein H, Bowman LC, Brodeur GM, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1998;16:2007-2017
16. Frostad B, Martinsson T, Tani E, et al. The use of fine-needle aspiration cytology in the molecular characterization of neuroblastoma in children. Cancer 1999;87:60-68
17. Monsaingeon M, Perel Y, Simonnet G, et al. Comparative values of catecholamines and metabolites for the diagnosis of neuroblastoma. Eur J Pediatr 2003;162:397-402
18. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993;11:1466-1477
16. 19. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. J Clin Oncol 1988;6:1874-1881.
17. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph JA. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's Cancer Study Group A. Cancer 1971;27:374-378
18- Hayes FA, Green AA, Hustu HO, et al. Surgicopathologic staging of neuroblastoma: prognostic significance of regional lymph node metastases. J Pediatr 1983;102:59-62.
19-Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205-216
20. Ady N, Zucker JM, Asselain B, et al. A new 123I-MIBG whole body scan scoring method—application to the prediction of the response of metastases to induction chemotherapy in stage IV neuroblastoma. Eur J Cancer 1995;31A:256-261.
21. Beiske K, Burchill SA, Cheung IY, et al. Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by

immunocytology and QRT-PCR: recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force. Br J Cancer 2009;100:1627–1637.

22. Breslow N, McCann B. Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. Cancer Res 1971;31:2098–2103.
23. George RE, London WB, Cohn SL, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 2005;23:6466–6473.
24. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2005;23:6459–6465.
25. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, et al. Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol 2005;23:6474–6480.
26. Joshi VV, Cantor AB, Altshuler G, et al. Age-linked prognostic categorization based on a new histologic grading system of neuroblastomas. A clinicopathologic study of 211 cases from the Pediatric Oncology Group. Cancer 1992;69:2197–2211.
27. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. Cancer 2003;98:2274–2281.
28. Bourhis J, De Vathaire F, Wilson GD, et al. Combined analysis of DNA ploidy index and N-myc genomic content in neuroblastoma. Cancer Res 1991;51:33–36.
29. Bowman LC, Castleberry RP, Altshuler G, et al. Therapy based on DNA index (DI) for infants with unresectable and disseminated neuroblastoma (NB): preliminary results of the Pediatric Oncology Group “Better Risk” study [abstract]. Med Pediatr Oncol 1990;18:364.
30. McWilliams NB. Stage IV-S neuroblastoma: treatment controversy revisited. Med Pediatr Oncol 1986;14:41–44.
31. McWilliams NB. Neuroblastoma in infancy. In: Pochedly C, ed. Neuroblastoma: tumor biology and therapy. Boca Raton: CRC Press, 1990:229–243.
32. Nickersen HJ, Nesbit ME, Grosfeld JL, et al. Comparison of stage IV and IV-S neuroblastoma in the first year of life. Med Pediatr Oncol 1985;13:261–268

33. Punt N, Pritchard J, Pincott J, et al. Neuroblastoma: a review of 21 cases presenting with spinal cord compression. Cancer
1980;45:3095. P.920

34. Hayes FA, Green AA, O'Connor DM. Chemotherapeutic management of epidural neuroblastoma. Med Pediatr Oncol1989;17:6–8.
35. Hayes FA, Thompson E, Hvizdala E, et al. Chemotherapy as an alternative to laminectomy and radiation in the management of epidural tumor. J Pediatr 1984;104:221–224.
36. Hoover M, Bowman LC, Crawford SE, et al. Long-term outcome of patients with intraspinal neuroblastoma. Med Pediatr Oncol1999;32:353–359.
37. Plantaz D, Rubie H, Michon J, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients—results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. Cancer 1996;78:311–319.
38. August CS, Serota FT, Koch PA, et al. Treatment of advanced neuroblastoma with supralethal chemotherapy, radiation and allogeneic or autologous marrow reconstitution. J Clin Oncol 1984;2:609–616.
39. Graham-Pole J, Casper J, Elfenbein G, et al. High-dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1991;9:152–158.
40. Philip T, Zucker JM, Bernard JL, et al. Improved survival at 2 and 5 years in the LMCE1 unselected group of 72 children with stage IV neuroblastoma older than 1 year of age at diagnosis: is cure possible in a small subgroup? J Clin Oncol 1991;9:1037–1044.
41. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:28–39.
42. Kushner BH, O'Reilly RJ, Mandell LR, et al. Myeloablative combination chemotherapy without total body irradiation for neuroblastoma. J Clin Oncol 1991;9:274–279.
43. Nitschke R, Smith EI, Altshuler G, et al. Treatment of grossly unresectable localized neuroblastoma. A Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1991;9:1181–1188.

44. Baker DL, Schmidt M, Cohn S, et al. A phase III trial of biologically-based therapy reduction for intermediate risk neuroblastoma. J Clin Oncol 2007;25:9504
45. Nitschke R, Cangir A, Crist W, et al. Intensive chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a Southwest Oncology Group study. Med Pediatr Oncol 1980;8:281–288.
46. Li D, Zhu J, Firozi PF, et al. Overexpression of oncogenic STK15/BTAK/Aurora A kinase in human pancreatic cancer. Clin Cancer Res 2003;9:991–997.
47. Shang X, Burlingame SM, Okcu MF, et al. Aurora A is a negative prognostic factor and a new therapeutic target in human neuroblastoma. Mol Cancer Ther 2009;8:2461–2469.
48. Otto T, Horn S, Brockmann M, et al. Stabilization of N-Myc is a critical function of Aurora A in human neuroblastoma. Cancer Cell 2009;15:67–78.
49. Teitz T, Wei T, Valentine MB, et al. Caspase 8 is deleted or silenced preferentially in childhood neuroblastomas with amplification of MYCN. Nat Med 2000;6:529–535.
50. Coffey DC, Kutko MC, Glick RD, et al. The histone deacetylase inhibitor, CBHA, inhibits growth of human neuroblastoma xenografts in vivo, alone and synergistically with all-trans retinoic acid. Cancer Res 2001;61:3591–3594.
51. Jaboin J, Wild J, Hamidi H, et al. MS-27-275, an inhibitor of histone deacetylase, has marked in vitro and in vivo antitumor activity against pediatric solid tumors. Cancer Res 2002;62:6108–6115.
52. Parsons SK, Neault MW, Lehmann LE, et al. Severe ototoxicity following carboplatin-containing conditioning regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. Bone Marrow Transplant1998;22:669–674.
53. Ben-Arush MW, Doron Y, Braun J,et al. Brain tumor as a second malignant neoplasm following neuroblastoma stage IVS. Med Pediatr Oncol 1990;18:240–245.
54. Fairchild RS, Kyner JL, Hermreck A, et al. Neuroblastoma, pheochromocytoma and renal cell carcinoma. Occurrence in a single patient.
J Am Med Assoc 1979;242:2210–2211
55. Marks PA, Richon VM, Breslow R, et al. Histone deacetylase inhibitors as new cancer drugs. Curr Opin Oncol 2001;13:477–483.
56. Banerjee D. Genasense (Genta Inc). Curr Opin Investig Drugs 2001;2:574–580.
57. Siapati KE, Barker S, Kinnon C, et al. Improved antitumour immunity in murine neuroblastoma using a combination of IL-2 and IL-12. Br J Cancer 2003;88:1641–1648.

58. Shimada H, Umehara S, Monobe Y. International Neuroblastoma Pathology Classification for Prognostic Evaluation of Patients with Peripheral Neuroblastic Tumors . Cancer. 2001 Nov 1;92(9):2451-61 .

59. Mehdiabadi GB, Arab E, Rafsanjani KA, Ansari S. Neuroblastoma in Iran: an experience of 32 years at a referral childrens hospitalAsian Pac J Cancer Prev. 2013;14(5):2739-42

60. Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, Anderson J. Prognostic factor in neuroblastoma . Cancer. 1987 Jun 1;59(11):1853-9.

61. Aydn GB, Kutluk MT, Yalçn B, Büyükpamukçu M. Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Jul;31(7):471-80. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181a6dea4.

62. Gao XN, Tang SQ, Lin J. Clinical features and prognosis of advanced neuroblastoma in children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2007 Aug;9(4):351-4.

أهداء:

مهما تقدمنا وفُتِحت أمامنا الطرق ووصلنا لكل ما نحلم به، علينا أن نتذكر من كانو سبب بنجاحنا، من ساندنا وأمسك بيدنا للاستمرار، من وجودهم حفزنا وشجعنا، فمهما عبرنا لهم فالكلمات قليلة، لهذا أقدم لكم هنا أجمل عبارات الشكر والتقدير:

الشكر لله عز وجل الذي أنار لي الدرب، وفتح لي أبواب العلم وأمدني بالصبر والإرادة .

إلى من تعهداني بالتربية في الصغر ، وكانا لي نبراساً يضيء فكري بالنصح ، و التوجيه في الكبر أمي ، وأبي حفظهما الله

إلى من شملوني بالعطف ، وأمدوني بالعون ، وحفزوني للتقدم ، إخوتي ، وأخواتي رعاهم الله

إلى كل من علمني حرفاً ، وأخذ بيدي في سبيل تحصيل العلم ، والمعرفة أساتذتي الافاضل.

أتمنى من الله عز وجل أن يعطيكم الصحة والعافية، شكراُ لكم على ما قدمتموه لي من أحاسيس نابعة من قلوبكم ودام الله عزكم ودام عطائكم.

إليهم جميعاً أهدي ثمرة جهدي ، ونتاج بحثي المتواضع .

9/2016