الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم أمراض الجراحة

نقائل الدماغ الجراحية: التدبير والنتائج المتعلقة بالمؤشرات الشبؤية

بحث أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في قسم أمراض الجراحة العصبية

إعداد طالب الدراسات العليا:

علاء الدين صبحي المليحان

برئاسة:

أ.د صلاح الدين رمضان

بإشراف :

المدرس د. أحمد العسالي

2025 م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Apporval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الإطلاع على النسخة المُعدَّلة المُقدَّمة من طالب الدراسات العليا: علاء الدين صبحي المليحان تبين أنها تقيدت بالملاحظات وأجرت التصويبات المطلوبة كلها.

أعضاء لجنة الحكم:

الأستاذ **أحمد العسالي** شعبة الجراحة – كلية الطب البشري، جامعة دمشق – رئيساً.

الاسم: **أ.د.**

الأستاذ **أحمد جهاد عابدين** شعبة الجراحة – كلية الطب البشري، جامعة دمشق – مشرفاً.

الاسم: **أ.د.**

الأستاذ **مضر بكور** شعبة الجراحة – كلية الطب البشري، جامعة دمشق – **عضواً.**

الاسم: **أ.د.**

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان (نقائل الدماغ الجراحية: التدبير والنتائج المتعلقة بالمؤشرات التنبؤية) لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأنّ كافة الأعمال والنتائج المذكورة هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وأنّ أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

شهادة المشرف:

نشهد أنّ العمل الموصوف في هذه الرسالة، نتيجة عمل قام به المرشح

تحت إشراف م. د. أحمد العسالي – جامعة دمشق– كلية الطب البشري– قسم الجراحة العصبية.

الإهـداء

إليك يا من يقف التكريم حائراً عاجزاً عن تكريمك .. إلى من حصدت الأشواك عن دربي لتمهد لي الطريق..

إلى أمي

يا من أحمل اسمك بكل فخر.. .. إلى عزوتي وسندي... إلى من قدَم لي جلَ ما يستطيع.. إليك أيها الأنسان النبيل

إلى أبي

يا من تقاسمت معكم الحياة بحلوها ومرها

إلى أخوتي

إلى من شاركوني الدرب...وكنتم خير داعم لي

إلى أصدقائي

شكر وتقدير

أخص بالشكر الجزيل والعرفان لكل من أشعل شمعة في دروب عملنا وإلى من وقف على المنابر وأعطى حصيلة فكره لينير عقولنا فوجب علينا شكرهم ونحن نخطو خطواتنا الأولى في غمار الحياة ....

الشكر لأعضاء الهيئة التدريسية في قسم أمراض الجراحة

الشكر المخصوص للمدرس الدكتور أحمد العسالي الذي أشرف على هذا البحث.

والشكر للسادة الأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمناقشة هذا البحث.

الشكر للعاملين في الجهاز الطبي والكادر التمريضي والجهاز الفني والإداري في هيئة المشفى.

فهرس المحتويات

الفصل	الصفحة
الملخص	
الجزء التمهيدي	1
الباب الأول – الدراسة النظرية	8
1. مقدمة	8
2. الوبائيات	18
3. الإنذار	20
4. البيولوجيا الجزيئية المرضية	23
5. التقييم الشعاعي	27
6. التشخيص التفريقي	43
7. تدبير الأعراض العصبية للنقائل الدماغية	44
8. العلاجات المطبقة في النقائل الورمية الدماغية	45
الباب الثاني : الدراسة العملية	68
1. هدف البحث و أهميته:	68
2. السؤال البحثي والفرضية البحثية	68
3. منهجية البحث	71
4. نتائج البحث والدراسة الإحصائية	90
5. مناقشة النتائج	97
6.المقارنة مع الدراسات العالمية	97
7. الخلاصة	98
8. المحددات	
9. التوصيات	
الملاحق	
قائمة المراجع	99
Abstract	

فهرس الأشكال

الشكل	الصفحة
الشكل 1: الآلية الإمراضية للنقائل الدماغية.	صفحة 23
الشكل 2: صورة وصفية لنقيلة بالتصوير بالرنين المغناطيسي	صفحة 25
الشكل 3: النخر الإشعاعي بالتصوير بالرنين المغناطيسي	صفحة 27
الشكل 4: استخدام الأدوية الداعمة بين المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ.	صفحة 28
الشكل 5: تقنيات الجراحة طفيفة التوغل.	صفحة 37
الشكل 6: الانزراع السحائي. بعد استئصال جراحي لورم خبيث في الدماغ	صفحة 39
الشكل 7: داء السحايا الرقيقة الكلاسيكي leptomeningeal disease.	صفحة 39
الشكل 8: العلاج الخلالي بالليزر.	صفحة 42
الشكل 9: العلاج الشعاعي المجتنب للحصين.	صفحة 45
الشكل 10: تطور العلاجات القائمة على التشعيع في النقائل الدماغية	صفحة 46

فهرس الجداول

الجدول	الصفحة
جداول القسم النظري	
الجدول 1: المسببات، والتاريخ الطبيعي، وتدبير الانزراع السحائي بالمقارنة مع داء السحايا الرقيقة الكلاسيكي في مرضى نقائل الدماغ	22
جداول القسم العلمي	
الجدول 1: تصنيف تحليل التقسيم المتصل Recursive partitioning analysis (RPA)	71
الجدول 2: الصفات الديموغرافية القاعدية لمرضى الدراسة	71
الجدول 3: توصيف النقائل الدماغية لدى مرضى الدراسة	72
الجدول 4: العلاجات اللاحقة التالية للجراحة للنقائل الدماغية و متوسط البقيا لدى مرضى الدراسة	73
الجدول 5: دراسة نتائج اختبار التحوف اللوجستي بين المشعرات المدورسة و متوسط البقيا بعد الجراحة	74
الجدول 6 : مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية	91

فهرس المخططات

المخطط	الصفحة
المخطط 1: مخطط المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة RPA I	صفحة56
المخطط 2: مخطط المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة RPA II	صفحة56
المخطط 3: مخطط المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة RPA III	صفحة57
المخطط 4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الجنس في مجموعات الدراسة	صفحة59
المخطط 5: مخطط المنسج التكراري لتوزع حجم النقائل في مجموعة PRA I	صفحة60
المخطط 6: مخطط المنسج التكراري لتوزع حجم النقائل في مجموعة RPA II	صفحة60
المخطط 7: مخطط المنسج التكراري لتوزع حجم النقائل في مجموعة RPA III	صفحة61
المخطط 8: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب حجم النقيلة في مجموعات الدراسة	صفحة62
المخطط 9: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب عدد النقائل في مجموعات الدراسة	صفحة63
المخطط 10: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب موقع الورم البدئي في مجموعات الدراسة	صفحة 65
المخطط 11: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب موقع النقيلة ضمن القحف في مجموعات الدراسة	صفحة66
المخطط 12: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب التشريح المرضي في مجموعات الدراسة	صفحة68
المخطط 13: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب العلاجات التالية للجراحة في مجموعات الدراسة	صفحة72
المخطط 14: مخطط الفطيرة لتوزع الوفيات التالية للجراحة في مجموعة RPA I	صفحة74
المخطط 15: مخطط الفطيرة لتوزع الوفيات التالية للجراحة في مجموعة RPA II	صفحة74
المخطط 16: مخطط الفطيرة لتوزع الوفيات التالية للجراحة في مجموعة RPA III	صفحة75
المخطط 17: مخطط المنسج التكراري لتوزع متوسط البقيا بعد الجراحة في مجموعة RPA I	صفحة76
المخطط 18: مخطط المنسج التكراري لتوزع متوسط البقيا بعد الجراحة في مجموعة RPA II	صفحة 76
المخطط 19: مخطط المنسج التكراري لتوزع متوسط البقيا بعد الجراحة في مجموعة RPA III	صفحة 77
المخطط 20: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب متوسط البقيا بعد الجراحة في مجموعات الدراسة	صفحة 78

قائمة الاختصارات		
BM	Brain metastasis	النقائل الدماغية
WBRT	whole-brain radiotherapy	تشعيع كامل القحف
HA-WBRT	hippocampal-avoidance WBRT	العلاج الشعاعي المجتنب للحصين
PRA	recursive partitioning analysis	تصنيف تحليل التقسيم المتصل
SCLC	small cells lung carcinoma	سرطان الرئة صغير الخلايا
KPS	Karnofsky performance status	معيار كارنوفسكي للأداء
SRS	stereotactic radiosurgery	الجراحة الشعاعية التصويبية
LITT	laser interstitial thermal therapy	العلاج الحراري الخلالي بالليزر الموجه بالرنين المغناطيسي

الملخص

خلفية البحث: نقائل الدماغ شائعة بين المرضى الذين يعانون من أورام خبيثة صلبة بمراحل متقدمة، وتمثل مصدراً مهماً للمراضة والوفيات. يشار إلى أن المرضى الخاضعين للعلاج بالاستئصال الجراحي، ضمن شروط معينة، يعيشون لفترة أطول، ويتمتعون بنوعية حياة أفضل، من أولئك الذين عولجوا بالعلاج الشعاعي وحده.

هدف البحث: تقييم النتائج الجراحية لاستئصال النقائل الدماغية المفردة والمتعددة، وتحديد المؤشرات التنبؤية التي تحدد نجاح التدبير الجراحي، والنتائج المتعلقة به، ومتوسط البقيا بعد الجراحة، والعلاجات المتممة المطلوبة.

مكان وزمان الدراسة: شعبة الجراحة العصبية، في مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين بدمشق، في الفترة بين2018/1/1 و2023/1/31.

المرضى والطرائق: هذه الدراسة حشدية تراجعية. حشدنا فيها المرضى بأعمار أكبر من 18عاماً، ومن الجنسين، واللذين يخضعون لعملية استئصال نقائل دماغية. وقيمت نتائج المرضى وفق تصنيف تحليل التقسيم المتصل Recursive partitioning analysis (RPA).

النتائج: أجريت الدراسة والتحليل الإحصائي النهائي على 80 مريضاً. توزعوا وفق تصنيف RPA بالصورة التالية (RPA I لدى 33 مريض، و RPA II لدى 16 مريض، وRPA III لدى 31 مريض). كان في الدراسة 42 ذكر (52.5%)، و38 أنثى (47.5%)، بمتوسط عمر (55.36 ±6.42) سنة، ولم يلحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة من ناحية حجم النقائل، أو عددها، رغم وجود زيادة بالحجم والعدد بالانتقال من تصنيف RPA Iإلى RPA III (P > 0.05)، كذلك بالنسبة لموقع الورم البدئي، مع ملاحظة كون الورم الرئوي هو الأكثر تواردا، والمخ هو المكان الأشيع للنقائل. أما بالنسبة للتشريح المرضي، كانت الكارسينوما هي الأشيع، ثم، ميلانوما الجلد (P > 0.05). لم يكن هناك حاجة لعلاج متمم لدى 22 مريض (27.5%)، وعولج 5 مرضى بالأشعة الخطية (6.3%)، والعلاج الشعاعي لكامل الدماغ 22 (27.5%)، والكيماوي 10 (12.5%)، والكيماوي+ WBRT 21(26.3%)، (p=0.000). كانت البقيا بعد الجراحة لدى المرضى ضمن تصنيف RPA I أطول (20.51 ±5.12) شهراً، وبالمقابل مرضى RPA III لديهم أقل بقيا (9.67 ±5.47) شهراً، (p=0.018)، ووجد أن العوامل ذات الارتباط بمتوسط البقيا هي عدد النقائل الأكبر من 3 نقائل (p=0.000) بنسبة أرجحية OR=5.016، وموقع النقيلة بالمخ (p=0. 04) بنسبة أرجحية OR=3.35، والحاجة للعلاجات المتممة بنسبة أرجحية OR=2.52، (p=0.000). حصلت الوفيات لدى 7 مرضى بالمجمل (8.8%)، (P > 0.05).

الاستنتاجات: تشير نتائج دراستنا إلى أن العلاج الجراحي الاستئصالي للنقائل الدماغية خيار علاجي فاعل للسيطرة على النقائل الدماغية المعزولة لدى مرضى الأورام، وبحسب نتائجنا، فإن الدرجة الأعلى على تصنيف RPA ترتبط بإنذار أسوأ، كما أن العوامل ذات الارتباط بمتوسط البقيا هي عدد النقائل الأكبر من 3 نقائل، وموقع النقيلة بالمخ، والحاجة للعلاجات المتممة بعد الجراحة.

الكلمات المفتاحية: نقائل دماغية، ورم، الاستئصال الجراحي، العلاج الشعاعي، متوسط البقيا، RPA.

الجزء التمهيدي (الإطار العام)

1. مقدمة:

تعد النقائل الدماغية من الآفات الورمية الشائعة في الجهاز العصبي، والتي تشكل 10–30% من أورام الدماغ عند البالغين، و 6–10% عند الأطفال. قد تكون نقائل الدماغ مظاهر لتطور المرض الأولي، وغالباً ما تحدد تشخيصاً سيئاً، وعند ظهور الأعراض العصبية سيكون 70% منها متعدداً بالتصوير بالرنين المغناطيسي(1).

المصادر الأكثر شيوعاً لنقائل الدماغ هي الرئة، أو الثدي، أو الورم الميلانيني، وفي15% من المرضى يظل التوطين البدئي غير مؤكد، وبوجود آفة دماغية مفردة عند مريض لديه تاريخ مع السرطان، يجب إجراء الخزعة دائماً، نظراً لأن 11% من هذه الآفات لن تكون نقيلية.

80% من النقائل المفردة تقع في نصفي الكرة المخية، وأكثر موضع لها هو الجزء الخلفي من شق سلفيوس، بالقرب من تقاطع الفص الصدغي والجداري والقذالي (على الأرجح بسبب انتشار الصمة إلى الفروع الانتهائية للشريان المخي المتوسطMCA)(2)، أما النقائل المفردة في المخيخ تشكل حوالي 16% من النقائل الدماغية، وتعتبر الورم الأكثر شيوعاً عند البالغين، وبالتالي تعتبر الآفة المفردة في الحفرة الخلفية لشخص بالغ نقيلة دماغية حتى يثبت العكس(3)، وعادة ما يكون مسار انتشار النقائل إلى الدماغ دموياً، على الرغم من إمكانية حدوث امتداد موضعي أيضاً(3–4)،وقد تنتشر النقائل إلى الحفرة الخلفية عبر الضفيرة الوريدية فوق الجافية (ضفيرة باتسون) والأوردة الفقرية(4).

يقدم التصوير المقطعي المحوسب للرأس والتصوير بالرنين المغناطيسي في الوقت الحاضر صوراً عالية الجودة، إلا أنه لا توجد سمات مميزة تمكننا من التمييز بين نقائل الدماغ وأورام الدماغ الخبيثة الأولية، أو الحالات غير الورمية (1).

تحسنت خيارات العلاج للمرضى الذين يعانون من نقائل دماغية تم تشخيصها حديثاً على مر السنين، ويجب أن يأخذ اختيار العلاج في الاعتبار حالة المريض العامة وعدد وحجم ومكان النقائل (5)، قد يكون العلاج جراحياً، و قد يكون ملطفاً، اعتماداً على متغيرات المريض، و إمكانية استئصال النقائل جراحياً(6).

2. إشكالية البحث:

إن متوسط البقاء على قيد الحياة مع العلاج الأقصى للنقائل الدماغية متبدل، حسب التشريح النسيجي للنقائل، والحالة العامة للمريض، وموقع النقائل بالدماغ، فقد لا تتجاوز البقيا 8 أشهر (على غرار الورم الدبقي متعدد الأشكال GBM)، وقد تمتد لعدة سنوات، لذلك لا يخضع جميع المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ لعملية جراحية، ويخضع الكثير منهم للعلاجات البديلة أو الملطفة(7).

العلاج الكيميائي، والجراحة الإشعاعية التجسيمية، والعلاج الإشعاعي الشامل، والجراحة، مجتمعة أو مفردة هي الوسائل الأكثر استخداماً، ولذلك، يوجد حاجة لمزيد من الدراسة للوصول للتدبير الأفضل للنقائل الدماغية، وإن الدراسة الحالية تسهم في تحديد فيما إذا كانت نتائج الجراحة أو العلاج الملطف أفضل، من حيث النتائج السريرية عند هؤلاء المرضى، من أجل تحسين التصنيف، واعتماد الاستراتيجية الأمثل في التدبير.

3. تساؤلات البحث:

- ما هي الخيارات العلاجية المتاحة في تدبير النقائل الدماغية؟
- ما هي المؤشرات التنبؤية التي تحدد التدبير، والنتائج المتعلقة بها؟

4. حدود البحث:

حتى نتمكن من الوصول إلى حجم عينة كافٍ، سيجرى البحث على جميع المرضى المقبولين في شعبة الجراحة العصبية بصورة تراجعية، في مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين، الذين أجري لهم عملية استئصال نقائل دماغية، مع مراعاة عوامل الإدخال والاستبعاد، في الفترة بين 2018/1/1 و2023/1/31.

5. هدف البحث:

إن الدراسة الحالية تهدف إلى تقييم النتائج الجراحية لاستئصال النقائل الدماغية، لدى المرضى المقبولين في مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين في دمشق، وتقييم الحالة السريرية قبل وبعد العمل الجراحي، وعدد النقائل الدماغية، ومكان الورم البدئي، والحاجة للعلاج الملطف قبل أو بعد الجراحة، وفترة متوسط البقيا بعد الجراحة.

6. أهمية البحث:

تبرز أهمية البحث في تعدد الخيارات المتبعة في تدبير النقائل الدماغية واختلاف الآراء في هذا المجال.

7. مبررات البحث:

هناك عدة عوامل مهمة لتحديد الإنذار والبقاء على قيد الحياة عند مريض النقائل الدماغية: حالة أداء عالية بمقياس كارنوفسكي، نقيلة دماغية وحيدة، غياب النقائل الجهازية الأخرى، السيطرة على الورم البدئي، والعمر الأصغر عند التشخيص.

يمكن لعملية جراحية واحدة أن تحل المشاكل الحادة بسبب زيادة الضغط داخل الجمجمة، والعجز العصبي البؤري، والتهيج الناتج عن النقائل الدماغية، ويمكن أن يكون البديل لصالح الجراحة الإشعاعية، مع أو بدون العلاج الإشعاعي للدماغ بالكامل، إذا كان قطر الآفة أقل من 3 سم، علاوة على ذلك، تتيح الجراحة الإشعاعية علاج النقائل التي يتعذر الوصول إليها جراحياً.

8. الدراسات السابقة والخلفية النظرية:

1.8 الدراسة الأولى: دراسة بريطانية نشرها Lucas González وآخرون(8) عام 2021 تحت عنوان:

الاستئصال الجراحي مقابل الجراحة الإشعاعية التجسيمية بالنكس الموضعي والبقاء على قيد الحياة للمرضى الذين يعانون من نقائل دماغية مفردة.

González L, Castro S, Villa E, Zomosa G. Surgical resection versus stereotactic radiosurgery on local recurrence and survival for patients with a single brain metastasis: a systematic review and meta-analysis. Br J Neurosurg. 2021 Dec;35(6):703-713. doi: 10.1080/02688697.2021.1950623. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34431733.

وفقاً للأدلة الحالية، في المرضى الذين يعانون من نقيلة صغيرة واحدة، لا يوجد فرق معتد به إحصائياً بين التقنيات المختارة (SRأو SRS)، وقد تؤثر المتغيرات المشتركة المتعددة الهامة على كلا النتيجتين.

2.8 الدراسة الثانية: دراسة كندية نشرها كل من (Rafel Fuentes) و(Dimelza Osorio) وآخرون (9)عام 2018 تحت عنوان:

الجراحة مقابل العلاج الإشعاعي التجسيمي للأشخاص المصابين بنقائل دماغية مفردة.

Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 20;8(8):CD012086. doi: 10.1002/14651858.CD012086.pub2. PMID: 30125049; PMCID: PMC6513097.

في الوقت الحالي، لا يوجد دليل قاطع فيما يتعلق بفعالية وسلامة الجراحة مقابل العلاج الإشعاعي التجسيمي على البقاء على قيد الحياة بشكل عام، ويجب تحديد البقاء على قيد الحياة، ونوعية الحياة، والفوائد في الأشخاص الذين يعانون من نقائل دماغية مفردة على أساس كل حالة على حدة، حتى تتوفر تجارب مدعومة ومصممة بشكل جيد.

3.8 الدراسة الثالثة: دراسة إيطالية نشرها (Manuela Caroli) وآخرون (7)عام 2016 تحت عنوان:

تدبير نقائل الدماغ الجراحية والنتائج المتعلقة بالعوامل الإنذارية.

وتتضمن هذه الدراسة عملية جراحية لعدد من المرضى المصابين بنقائل دماغية واستمرت الدراسة لمدة 10 سنوات على 204 مريضاً، وجميعهم خضع لعمل جراحي، وكانت معظم النقائل الدماغية من الرئة بنسبة 48%، ومتوسط العمر 59.7 (المدى 85-24سنة)، وكانت النقائل الدماغية أول مظهر سريري للسرطان بنسبة 56%، واختلفت مدة البقيا بعد الجراحة حسب مكان الورم البدئي، ونوع العلاج المتمم بعد الجراحة، بمتوسط يتراوح بين 10-3 أشهر.

Caroli, Manuela, et al. "Surgical brain metastases: management and outcome related to prognostic indexes: a critical review of a ten-year series." International Scholarly Research Notices 2011 (2011).

وفقاً لرأينا، لا تزال الجراحة هي أفضل إمكانية علاجية للنقائل الدماغية، حيث أنها توفر تشخيصاً نسيجياً محدداً، كما أنها تخفف من الصرع، وتتيح الكشف السريع عن البنى العصبية التي تعاني من الضرر، وتحسن نوعية الحياة بشكل عام، ولا يمكن تحقيق هذه الأمور عن طريق الجراحة الإشعاعية التجسيمية وحدها، والتي تظل علاجاً فعالاً للآفات دون التشخيص النسيجي النهائي، والوذمة السيئة، والصرع المعالج دوائياً.

9. منهج البحث وأدواته:

1.9 تصميم الدراسة: دراسة حشدية تراجعية A retrospective cohort study

2.9 زمان ومكان الدراسة: في الفترة بين 2018/1/1 و2023/1/31، في شعبة الجراحة العصبية، في مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين بدمشق، الجمهورية العربية السورية.

10. تبويب البحث وهيكليته:

يتكون البحث من مقدمة نظرية تتناول مراجعة شاملة للأدب الطبي، يليها تفصيل لخطة البحث ومنهجيته وطرق تحليله الإحصائي، ثم عرض للنتائج ومناقشتها ومقارنتها بنتائج الباحثين الآخرين، ثم ذكر لمحددات الدراسة وتوصياتها، فالمراجع، فالملحقات التي تشمل نموذج الموافقة المستنيرة الذي قدم للمرضى، والاستمارة الخاصة بجمع بيانات المرضى، وأخيراً مستخلص البحث باللغة الإنكليزية.

الباب الأول: الدراسة النظرية

1. مقدمة:

نقائل الدماغ شائعة بين المرضى الذين يعانون من أورام خبيثة صلبة بمراحل متقدمة، وتمثل مصدراً مهماً للمراضة والوفيات(10)، على الرغم من أن تحديد معدل الإصابة الحقيقي لنقائل الدماغ صعب، إلا أن التقديرات تشير إلى أن ما يقرب من 10–40٪ من المرضى الذين يعانون من أورام صلبة سيصابون بنقائل الدماغ، مما يترجم إلى تواتر حدوث نقائل الدماغ في الولايات المتحدة من 70000–400000 حالة في السنة(7).

مع توافر واستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، بالإضافة إلى تحسين العلاج الجهازي للتحكم بالورم خارج القحف، لوحظ تأخر الفعالية داخل القحف، وازداد حدوث نقائل الدماغ بمرور الوقت(11)، نظراً للتغلغل غير المتجانس لمعظم العلاجات الجهازية في البيئة المكروية لنقائل الدماغ.

يتألف التدبير التقليدي لنقائل الدماغ إلى حد كبير من العلاج الموضعي الموجه للدماغ، الذي يتضمن الإشعاع التصويبي المجسم، أو العلاج الإشعاعي واسع المجال، وعند الحاجة، الاستئصال الجراحي العصبي، أما في السنوات الأخيرة، أدى التقدم في العلاج الجهازي إلى نقلة نوعية لبعض المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ، حيث أصبح العلاج الجهازي كعلاج وحيد الآن أحد اعتبارات الخط الأول، للمجموعات الفرعية من المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض(12, 13)، فعلى الرغم من أن الإنذار بالنسبة للكثيرين لا يزال محتفظاً به، يبدو أن بعض المرضى يتحسنون(14).

2. الوبائيات:

كان من الصعب تاريخيا توضيح معدل الإصابة الدقيق بنقائل الدماغ، ويرجع ذلك جزئياً إلى عدم وجود تقارير إلزامية عن نقائل الدماغ في السجلات المحلية والفيدرالية، مثل السجل المركزي لأورام الدماغ في الولايات المتحدة(15). أبلغ Cagney عن أول دراسة وبائية سكانية لنقائل الدماغ في الولايات المتحدة (16)،ومع ذلك، نظراً لأن معظم الدلائل الإرشادية، مثل تلك التي نشرتها الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN)،تفضل فقط تصوير الدماغ بحثاً عن أورام خبيثة / مراحل محددة من المرض، بما في ذلك مرضى مختارين، بما فيهم أولئك المصابون بسرطان الرئة صغير الخلايا (SCLC)، وغير صغير الخلايا(NSCLC)،وسرطان الجلد، وسرطان الخصية، وساركوما الأجزاء السنخية الرخوة، والساركوما الوعائية، وساركوما القلب اليسرى، ولكن ليس السرطانات الأخرى مثل سرطان الثدي، وسرطان الكلى، والسرطانات البدئية المعدية المعوية، وسرطان الرأس/الرقبة، ومعظم أنواع السرطان الأخرى، التي قد يتم التقليل من شأن معدل الإصابة المبلغ عنه بها(17).

نسبة كبيرة من المرضى الخاليين من نقائل الدماغ عند التشخيص الأولي سيصابون بنقائل داخل القحف في وقت لاحق من مسارهم السريري(18)، على سبيل المثال، من بين المرضى في تجربة HERA، أصيب ما يقرب من 50٪ من مريضات سرطان الثدي إيجابي HER2 بنقائل داخل القحف بحلول وقت الوفاة. أدت هذه البيانات إلى تنشيط الدراسات المستقبلية التي تقيم دور فحص

التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ لدى المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي المتقدم، أو النقيلي، أو الالتهابي.بالإضافة إلى ذلك، بين المرضى الذين يعانون من SCLC، أشار تشريح الجثث إلى أن ما يقرب من 80٪ من المرضى سيصابون بنقائل الدماغ(19)،وبالمقابل، بالنسبة للعديد من أنواع السرطان، لم يوضح دور التصوير الرقابي للدماغ بعد الفحص الطبيعي في البداية من خلال الدلائل الإرشادية الحالية. نظراً لارتفاع نسبة المرضى المعرضين لخطر الإصابة بنقائل داخل القحف بعد التشخيص الأولي للسرطان، فإن توصيف حدوث / نتائج نقائل الدماغ ضمن هذه الفئة من السكان أمر بالغ الأهمية.

3. الإنذار:

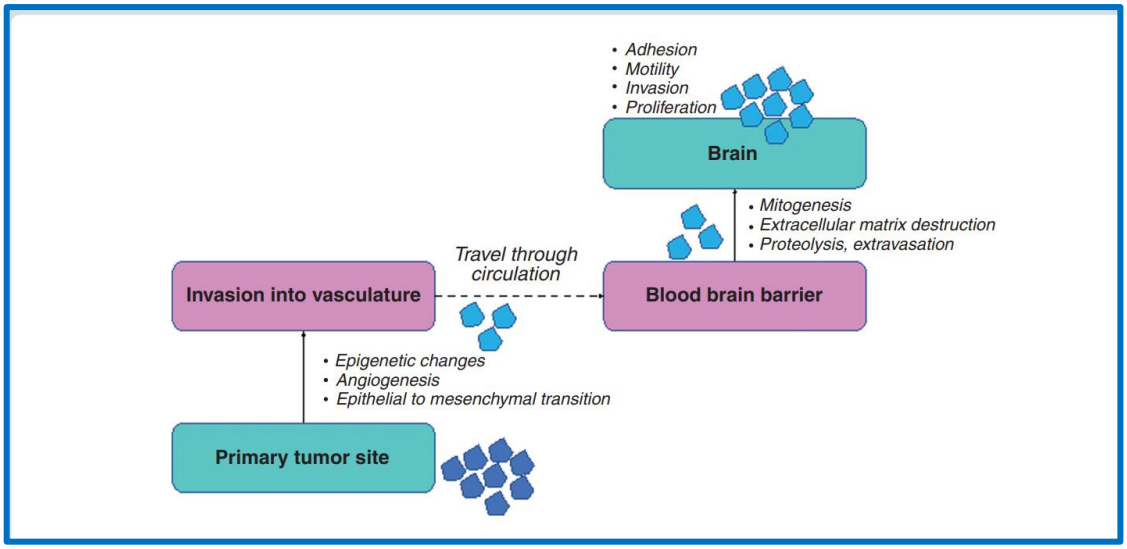
أدت الدراسات السابقة للتنبؤ بالمرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ إلى تطوير مؤشري إنذار رئيسيين، والتحقق من صحتهما، واستخدامهما على نطاق واسع، وهما تحليل التقسيم المتصلrecursive partitioning analysis (RPA)، والتقييم الإنذاري المتدرج للتشخيص المحدد .(diagnosis–specific graded prognostic assessmentDS–GPA) (20)، حيث حددDS–GPA عوامل تنبؤية مهمة، داخل كل موقع رئيسي للورم الأولي، بما في ذلك حالة أداء كارنوفسكيKarnofsky (ورم الرئة، الورم الميلانيني، ورم الخلايا الكلوية، والثدي، والجهاز الهضمي)، والعمر (الرئة، والثدي)، ووجود النقائل خارج القحف (الرئة)، وعدد النقائل الدماغية (الرئة، والورم الميلانيني، والخلايا الكلوية) (20, 21)، تضمنت الإصدارات الأحدث من هذه الدرجات أيضاً متغيرات جزيئية مشتركة، مثل تغيرات EGFR و ALK في سرطان الرئة الغدي (الرئة – molGPA)، وحالة الإستروجين/البروجسترون، ومستقبلات HER2 لسرطان الثدي (Breast–GPA)، وحالة BRAF في الورم الميلانيني (سرطان الجلد– molGPA)(4).

أظهرت دراسة SEERMedicare التي أجريت على 9882 مريضاً كباراً في السن، يعانون من نقائل الدماغ، أن متوسط أوقات البقاء على قيد الحياة أقل من 4 أشهر، ولكل المواقع الورمية البدئية الشائعة، باستثناء ثلة قليلة من المصابين بسرطان المبيض، كما بينت دراسة أخرى أنه من بين المرضى البالغين من جميع الأعمار،المصابون بنقائل دماغية في وقت تشخيص المرحلة الأولية، كان متوسط البقيا يبلغ≥ 12 شهراً، في جميع المواقع الأولية تقريباً(16).

4. البيولوجيا الجزيئية المرضية:

تم افتراض نظريات متعددة تتعلق بالفيزيولوجيا المرضية للمرض النقيلي داخل القحف. تنتشر الخلايا السرطانية نتيجة للتغيرات فوق الجينية والتكاثرية، بما في ذلك نمو الأوعية الدموية الموجودة مسبقاً، أو تطور أوعية دموية جديدة (22)، يليه غزو الأوعية الدموية34،ويجب أن تجتاز الخلايا السرطانية التي تصل إلى الدماغ الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، وأن تلتصق ببطانة خلايا الدماغ عن طريق تنظيم أعلى upregulation للجينات المتعلقة بالانقسام mitogenesis، وتدمير المطرق خارج الخلوي، مثل جينات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية، ومطرق البروتينات المعدنية metalloproteinases matrix، وتنشيط مسارات الإشاراتsignaling pathways التي تجعلBBBنفوذاً، وزيادة التعبير عن البروتينات التي تسمح بالتحلل البروتيني، والتسرب، واستعمار الخلايا السرطانية(23).

بمجرد دخول الدماغ، يمكن لتفاعلات الخلايا السرطانية مع بطانة الخلايا الدماغية أن تعزز الالتصاق داخل اللحمة، عن طريق إعادة تنظيم بروتينات سطح الخلية، وعوامل النمو المعينة(24)،أخيراً، التفاعلات المعقدة بين الخلايا السرطانية وخلايا الدماغ، بما في ذلك تكوين وصلات فجوية بين الورم والخلايا النجمية tumor–astrocyte gap junctions، والإفراز اللاحق للكيموكينات الالتهابية، تعزز من حركة الخلايا السرطانية، والغزو، والبقاء على قيد الحياة (الشكل 1)(10).



الشكل 1: الآلية الإمراضية للنقائل الدماغية. تطور النقائل الدماغية يعتمد على آلية معقدة التفاعلات، تتضمن هجرة الخلايا الورمية إلى الدماغ عبر الغزو الوعائي، ويتم ذلك بوساطة تغيرات فوق جينية، وتكاثر الأوعية الدموية، والانتقال من الظهارة إلى اللحمة. متى ما عبرت الخلايا الورمية من الحاجز الدموي الدماغي، تبدأ عمليات الانقسام وتحطيم المطرق خارج الخلوي، والانحلال البروتيني، والغزو خارج الوعائي، وصولاً إلى خلايا الدماغ

5. التقييم الشعاعي:

يمثل التصوير مكوناً أساسيا لتشخيص وعلاج نقائل الدماغ، نظراً لأن الخزعات الموجهة لأورام الدماغ غير مستطبة بصورة روتينية. بالنسبة لبعض المرضى المعرضين لخطر الإصابة بنقائل الدماغ، مثل أولئك الذين يعانون من SCLC وNSCLC المتقدم، والورم الميلانيني المتقدم، يتضمن الفحص الأولي للأورام التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ(25, 26).

بالنسبة لمعظم مواقع الأورام الأولية الأخرى، غالباً ما يستطب تصوير الدماغ لاستقصاء الأعراض العصبية في حال وجودها، ويفضل التصوير بالرنين المغناطيسي في هذا السياق، لكن يمكن إجراء التصوير المقطعي المحوسب (CT) في البداية بشكل طارئ، لاستبعاد التغيرات الحادة.

من أجل التقييم الأمثل لنقائل الدماغ، يجب أن يتضمن التصوير بالرنين المغناطيسي التباين القائم على الجادولينيوم الوريدي، إذ يمكن تحسين وضوح/ اكتشاف الآفة باستخدام مجالات مغناطيسية أقوى (3 تسلا مقابل 1.5 تسلا)، وعوامل تباين ذات نسبية أكبر، وجرعات تباين أعلى، وتأخيرات بين الحقن والحصول على الصور أكثر، واستخدام تصوير ما بعد التباين بالزمن الأول T1 مع مقاطع رقيقة، والتصوير الحجمي(27).

يفيد التصوير الصدوي بنظام تسلسلات الصدى النبضية المتدرجة لاستعادة الانعكاس inversion recovery gradient echo pulse sequences مثل MPRAGE في تقديم تفاصيل تشريحية رائعة، ودقة مكانية، بمقاطع تبلغ دقتها 1 ملم، فضلاً عن ذلك، قد تكون تسلسلات الصدى النبضية سريعة الدوران ما بعد الجادولينيوم

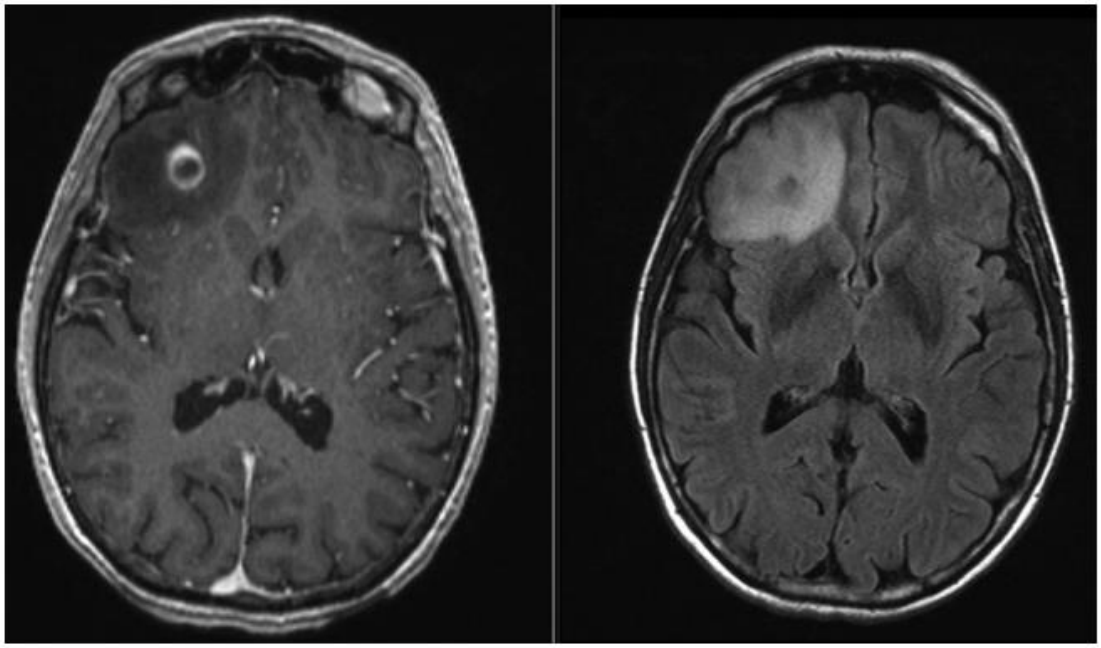
postgadolinium 3D T1–weighted fast spin echo pulse sequences مثل SPACE أو CUBE أو VISTA متفوقة في الكشف عن النقائل الصغيرة(28)، هذا وقد تم مؤخراً نشر المزيد من التفاصيل حول التصوير الموصى به في الدلائل الإرشادية لنقائل الدماغ، سواء للتجارب السريرية، أو للاستخدام السريري الروتيني(28).

تظهر نقائل الدماغ عادة كآفات محددة جيداً، ومعززة للتباين عند التقاطع الرمادي والأبيض تحت القشري، وتظهر الوذمة الوعائية المحيطة بالورم بصورة شائعة (27)، عادة، كما تظهر نقائل الدماغ متساوية، أو منخفضة الكثافة على الصور بالزمن لأول T1 قبل التباين، ومع ذلك، فإن وجود نزيف مصاحب (شائع في سرطان الجلد والكلية/ المبيض / الغدة الدرقية)، يمكن أن يؤدي إلى كثافة عالية على الصور بالزمنين الأول والثاني T1 و T2، وفقدان الإشارة على T2 (الشكل 2)(27, 28).

مع نمو الآفات، قد تصبح منخفضة الكثافة مركزياً على T1، مع التعزيز المحيط بنواة غير معززة (أي ورم خبيث "كيسي")؛ في الآفات الأخرى، غالباً ما يظل التعزيز متجانساً (أي ورم خبيث "صلب")(29)، هذا ويمكن أن يؤثر تصنيف الورم الكيسي مقابل الصلب على الحساسية الإشعاعية/الاستجابة للعلاج الورمي(30).

من المهم التمييز بين النقائل الدماغية الكيسية والنخرية، لأن المبادئ القائمة على الاستجابة أعلاه قد لا تنطبق على الآفات النخرية، في هذا الصدد، تظهر النقائل الكيسية تعزيزاً حلقياً رقيقاً/ أملساً، مع مركز منخفض الكثافة كروي أو بيضاوي الشكل متجانس على T1، في حين أن الآفات النخرية لها جدران معززة غير منتظمة، مع مناطق غير منتظمة / غير متجانسة مركزياً وناقصة الكثافة على T1.

وتجدر الإشارة أيضاً إلى أن نقائل الدماغ من ورمSCLC، وكذلك بعض الأورام البدئية الأخرى، قد تقيد انتشار المادة الظليلة، مع معامل انتشار ظاهر apparent diffusion coefficient (ADC) منخفض نسبياً، بسبب الأنسجة الخلوية الكثيفة(31).



الشكل 2: صورة وصفية لنقيلة بالتصوير بالرنين المغناطيسي. تظهر الصورة على اليسار بالزمن الأول بعد التعزيز بالغادولينيوم ورماً نقيلياً في الفص الجبهي الأيمن، ويظهر فيها التعزيز الحلقي الوصفي. تظهر الصورة على اليمين بالزمن الثاني بتسلسل FLAIRوذمة وعائية مهمة حول الورم

6. التشخيص التفريقي:

1.6 آفات متعددة داخل الجمجمة:

إن وجود آفات متعددة داخل الجمجمة معززة للتباين، عند مريض بتشخيص سابق للسرطان، يجب أن يثير القلق بشأن نقائل الدماغ. ومع ذلك، توجد مقلدات للنقائل الدماغية، بما في ذلك أورام الجهاز العصبي المركزي الأولية؛ مثل الورم الدبقي متعدد المراكز multicentric glioma، ولمفوما الجهاز العصبي المركزي، والإنتان/ الخراج (مثل الالتهابات الفطرية، أو غير النمطية، والصمات الإنتانية)، وأمراض الأوعية الدموية، و/ أو الآليات الالتهابية؛ كالتصلب المتعدد، والتهاب الدماغ والنخاع الحاد المنتشر، أو الساركوئيد(32).

مثل نقائل الدماغ، يمكن أن تكون الخراجات أيضاً معززة للحافة، ومع ذلك، على عكس معظم نقائل الدماغ، يميل الجزء المركزي غير المعزز من الخراجات إلى تقييد الانتشار (6)؛ بينما قد تقيد نقائل الدماغ الكيسية انتشار الماء في جدرانها مفرطة الخلوية نسبياً، ولكن عادة ليس مركزياً. تفيد القصة المرضية والفحص السريري في التمييز أيضاً بين هذه البنى.

يمكن أن تحاكي الاحتشاءات الإقفارية تحت الحادة أيضاً ورماً خبيثاً في الدماغ، لأن الأنسجة المحتشية تعزز المادة الظليلة في المرحلة الحادة(33)،وغالباً ما يمكن تمييز الاحتشاء مع التعزيز عن الورم من خلال شكله الشبيه بالوتدwedge–like (غير العقدي)، الذي يتضمن المادة البيضاء، وغالباً ما فوقها من القشرة الدماغية، وعدم وجود وذمة وعائية محيطة في المرحلة الحادة. يمكن لتصوير المراقبة في كثير من الأحيان التمييز بين الاحتشاء (يتراجع التعزيز مع مرور الوقت) والورم (يزداد التعزيز بمرور الوقت دون علاج فعال).

2.6 آفة واحدة داخل الجمجمة:

ما يقرب من 20–40٪ من المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ لديهم آفة واحدة دماغية، ويجب أن تظل نقائل الدماغ على رأس قائمة التشخيص التفريقي للمرضى الذين لديهم بؤرة وحيدة من التعزيز بوجود ورم أولي معروف خارج الجمجمة، ومع ذلك، تشمل المسببات الأخرى التي يجب مراعاتها أورام الجهاز العصبي المركزي الأولية، مثل الأورام الدبقية، والأورام اللمفاوية الأولية في الجهاز العصبي المركزي، والأورام السحائية، والخراجات، والتشوهات الوعائية.

3.6 نظم التصوير للمتابعة:

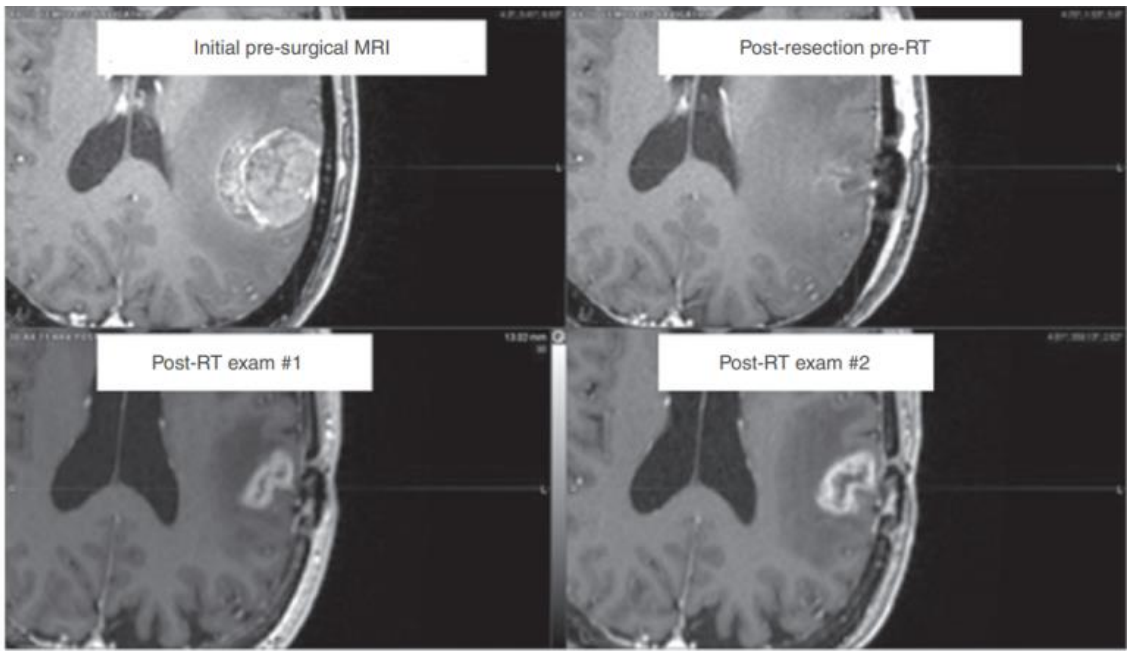
يحتاج المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ إلى متابعة شعاعية دقيقة، وبشكل عام، يوصى بإجراء التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ كل 2–3 أشهر لأول 1–2 سنوات بعد العلاج الأولي، ولكن الأعراض الجديدة أو المتفاقمة، أو حالة التطور السريع للمرض، تستوجب إجراء فحوصات مبكرة.

يبدو أن استمرار التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ بانتظام بعد 1–2 سنة بعد العلاج الأولي أمر حكيم، وغالباً ما يحتاج المرضى الذين يعانون من مرض نشط أو نخر بعد فترة العلاج الأولية إلى متابعة شعاعية دقيقة جداً على المدى الطويل(17)، بالإضافة إلى ذلك، فإن التصوير عالي الدقة الذي توفره تسلسلات ما بعد التباين ثلاثية الأبعاد3D T1 يسمح بتقييم فاعلية العلاج الجهازي في مراحل مبكرة، وفي كثير من الأحيان في غضون أسابيع قليلة من بدء نظام علاجي جديد، مما يسهل التطبيق المبكر للعلاج الإنقاذي إذا لزم الأمر(34).

قد يظهر التصوير بعد العلاج الشعاعي التجسيميstereotactic radiation therapy آثاراً إشعاعية ضارة، والتي قد يكون من الصعب تمييزها عن تطور الورم (الشكل 3)، في هذه

الحالات، يمكن استخدام تقنيات التصوير المتقدمة، مثل التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي (MRS)، وتباين الحساسية الديناميكية (DSC)، والتصوير بالرنين المغناطيسي للتروية المعزز بالتباين الديناميكي (DCE)، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) لكل من(Fluorodeoxyglucose) والأحماض الأمينية، أو قد يجرى التصوير الكلاسيكي ولكن بفاصل زمني أقرب (35).

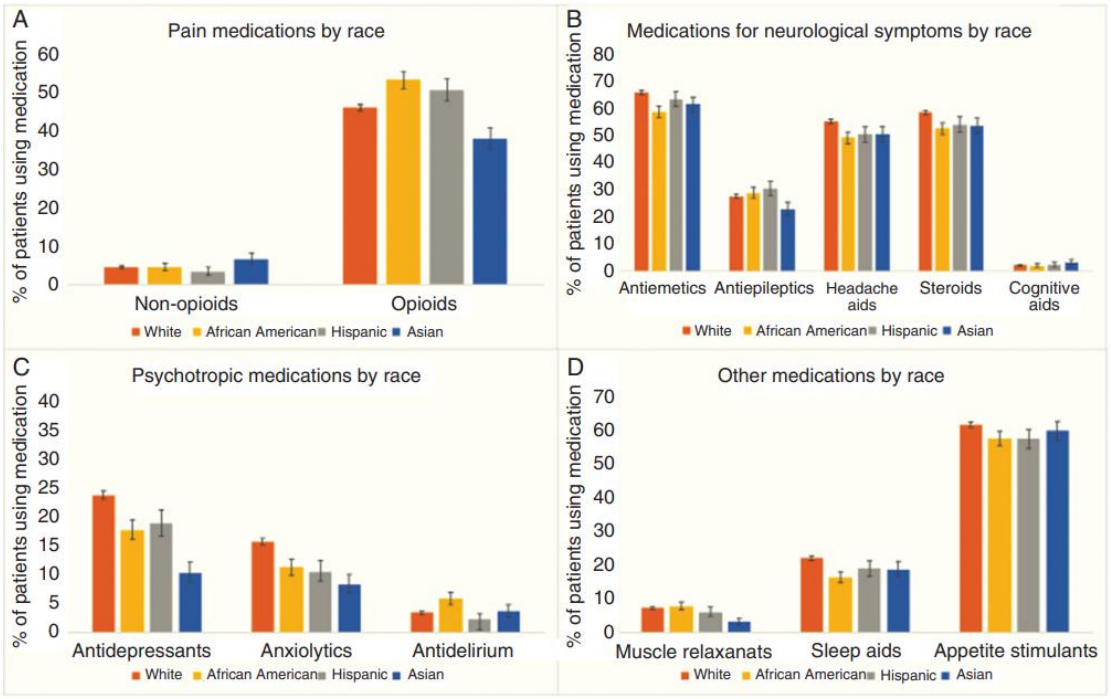
في حين أن تقنيات التصوير المتقدمة قد توفر قيمة مهمة، فإن الأدبيات الطبية الحالية "غير قوية بما فيه الكفاية" للتوصية بشكل روتيني بأي طريقة أو نهج (36)،وفي الممارسة السريرية، غالباً ما يتم الاعتماد على التصوير الروتيني التسلسلي، وكذلك الربط مع الحالة السريرية للمريض، قبل إجراء مثل هذا التصوير المتخصص.



الشكل 3: النخر الإشعاعي بالتصوير بالرنين المغناطيسي. يظهر ورم خبيث بالفص الجداري الأيسر قبل الاستئصال (أعلى اليسار) والاستئصال اللاحق، وقبل العلاج الإشعاعي التصويبي (أعلى اليمين). بعد خمس سنوات، طور المريض نكساً في موقع العلاج (أسفل اليسار)، والذي تضخم مع مرور الوقت (أسفل اليمين). تم نقل المريض إلى غرفة العمليات لاستئصاله، وثبت أن الآفة نخر إشعاعي

7. تدبير الأعراض العصبية للنقائل الدماغية:

تدبير الأعراض العصبية للأورام للمرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ متعدد الأوجه(37)،إذ غالباً ما يعاني المرضى المصابون بنقائل الدماغ من أعراض عصبية كثيرة، نتيجة لكل من المرض الكامن داخل الدماغ، وكذلك العواقب المرتبطة بالعلاج(38)، بالإضافة إلى ذلك، قد تؤثر النقائل بشكل مختلف على المرضى عصبياً بناء على موقعها، حيث يكون الشريط الحركي، وجذع الدماغ، والمهاد حساسين بشكل خاص لتأثير النقائل الدماغية، وغالباً ما تتطلب هذه الأعراض إعطاءً دقيقاً للأدوية، بما في ذلك الستيروئيدات، والأدوية المضادة للصرع، والمسكنات، والأدوية الداعمة الأخرى (الشكل 4)(19).



الشكل 4: استخدام الأدوية الداعمة بين المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ. بيانات بأثر رجعي من دراسة سكانية شملت 17957 مريضاً يعانون من نقائل الدماغ، تظهر ارتفاع معدل انتشار استخدام الأدوية الداعمة في أول 30 يوماً بعد تشخيص نقائل الدماغ (حسب العرق وفئة الدواء). كانت الأفيونات، ومضادات القيء، ومسكنات الصداع، وفاتحات الشهية من بين الأدوية الأكثر استخداماً بين هؤلاء المرضى. مستنسخة بإذن من لامبا وآخرون

1.7 الوذمة الدماغية الوعائية:

من المشكلات العصبية السرطانية الشائعة المرتبطة بنقائل الدماغ الوذمة الوعائية العرضية، والاختلاجات، والجلطات الدموية الوريدية، والنخر الإشعاعي، والتدهور المعرفي العصبي(39)، فيما يخص الوذمة الوعائية، تملك الستيروئيدات الجهازية دوراً أساسياً في تدبير المرضى الذين يعانون من أعراض النقائل الدماغية (36)،ويفضل عادة الديكساميثازون نظراً لنقص نشاطها القشراني المعدني النسبي136، أما بالنسبة للمرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض، لا تستطب عادة الستيروئيدات القشرية الوقائية(40)،على الرغم من أن الستيروئيدات القشرية الوقائية قصيرة المدى معقولة في المرضى الذين يتلقون علاجاً موضعياً، يحتمل أن يؤدي إلى تفاقم الوذمة(7).

للمرضى الذين يعانون من أعراض متوسطة، يعطى الديكساميثازون في نطاق 4–8 ملغ/يوم مرة أو مرتين يومياً (على سبيل المثال مع الإفطار والغداء)، وبما يتفق مع الدراسات السابقة التي تشير إلى أن الفائدة العلاجية للديكساميثازون تتضاءل إلى ما بعد 4–8 ملغ/يوم، بينما تزداد السمية خطياً إلى حد ما(41)،أما بوجود أعراض ملحوظة، وتأثير كتلة، وارتفاع للضغط داخل القحف، و/أو الفتق الوشيك، تستطب جرعات أعلى من الديكساميثازون (على سبيل المثال 16 ملغ/يوم)(42) مرة أو مرتين يومياً.

يجب تقليل مدة العلاج بالستيروئيدات القشرية إلى الحد الأدنى لمنع العقابيل طويل الأمد(43)، ويجب عموماً تخفيضه تدريجياً، بدلاً من إيقافه فجأة، نظراً للتحسن التدريجي للوذمة مع علاج الورم، واحتمال التسبب بقصور في الغدة الكظرية لدى المرضى الذين تلقوا الستيروئيدات القشرية لفترات طويلة(44)، ومن الجدير بالذكر، أنه في حالة المرضى الذين يحتاجون إلى أشواط علاجية طويلة (عادة >4 أسابيع)، قد يكون من الحكمة النظر في الوقاية من الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الرئوية الجيروفسية jirovecii بوساطة تريميثوبريم/ سلفاميثوكسازول، أو أتوفاكون، أو

بنتاميدين، وقد يكون من المناسب أيضاً الوقاية من التهاب المعدة المحرض بالستيروئيد باستخدام مثبطات مضخة البروتون(45)، على الرغم من أن الدراسات متضاربة فيما يتعلق بتثبيط فاعلية العلاج المناعي المتواسط بالستيروئيد، إلا أن المعطيات الأحدث تشير إلى احتمال وجود تأثير عكسي مقلق، خاصة لدى المرضى المصابين بنقائل الدماغ(46).

على هذا النحو، يبدو من الحكمة تقييد/تقليل الستيروئيدات بين المرضى الذين يتلقون العلاج المناعي، حيثما أمكن ذلك، حيث ارتبطت جرعات ديكساميثازون ≥4 ملغ/يوم بنتائج أسوأ(25).

2.7 نوبات الصرع:

تعكس النوبات الاختلاجية مضاعفات مرتبطة بكل من نقائل الدماغ، والعلاج الموضعي، والعلاج الجهازي أحياناً (47)، حوالي 10–20٪ من المرضى المصابين بنقائل الدماغ يعانون من نوبات عند تشخيص الإصابة النقائلية داخل الجمجمة(48)، بالإضافة إلى ذلك، تشير المعطيات السكانية والمؤسسية إلى أن ما يقرب من 10–11٪ من المرضى الذين لا يعانون من النوبات عند التشخيص يصابون لاحقاً بنوبات، مع ملاحظة اختطار أكبر لدى المرضى المصابين بالورم الميلانيني، و/أو الإصابة المتوضعة فوق الخيمة المخيخية غير المعالجة(49).

تشير الإرشادات الحالية إلى أنه لا ينبغي استخدام الأدوية المضادة للنوبات كوقاية أولية بين المرضى المصابين بنقائل الدماغ(50)، تستند هذه الإرشادات إلى عدد محدود من الدراسات العشوائية، التي تتضمن عادة عدداً صغيراً من مجموعات غير متجانسة، من المرضى المصابين بأورام الدماغ، التي تم تدبيرها باستخدام الأدوية القديمة المضادة للاختلاج(51).

ما إذا كانت الأدوية الوقائية الأولية المضادة للاختلاج تقلل من تطور النوبات بين بعض المجموعات الفرعية عالية الخطورة غير واضح، ويجب استكشافه في مزيد من الدراسات، يوجد استثناء محتمل للمبدأ التوجيهي لتجنب الأدوية الوقائية المضادة للاختلاج على المدى القصير،

بين المرضى الذين يخضعون للعلاج الموضعي، مع إمكانية محتملة للصرع، كالعلاج الإشعاعي التجسيمي، والاستئصال الجراحي العصبي، والعلاج الحراري الخلالي بالليزر laser interstitial thermal therapy (LITT)، على الرغم من تضارب البيانات(52).

عند استخدام الأدوية المضادة للاختلاج، تفضل تلك التي لا تؤثر بشكل كبير على أنظيمات الكبد، مثل ليفيتيراسيتام، ويفضل عموماً لاكوساميد أو لاموتريجين، دون وجود دليل مقنع لتفضيل دواء على آخر(53).

المرضى الذين يعانون من نوبات، خاصة إذا كانت حديثة، أو غير خاضعة للمراقبة، يجب ألا يقودوا السيارة، بالإضافة إلى ذلك، يجب تقليل/ تدبير العوامل التي تحفز تطور النوبات. في هذا الصدد، تعتبر صحة النوم sleep hygiene، وتجنب المخدرات والكحول، وتقليل الإجهاد عناصر مساعدة؛ أما طبياً، يجب معالجة الاختلالات الاستقلابية، فضلاً عن السيطرة على الضغط داخل القحف، ويجب تدبير الأورام المتنامية داخل الدماغ بصورة نهائية (54).

3.7 الجلطات الدموية الوريدية:

عادة ما يصاب المرضى بورم خبيث متقدم بالجلطات الدموية الوريدية (VTE)، مع بعض الدراسات التي تشير إلى ارتفاع خطر الإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي، بشكل خاص بين المرضى المصابون بنقائل الدماغ، من المحتمل أن يكون ذلك بسبب مشاكل في الحركة، أو التداخل بين نوع الورم ذي الميل إلى الانتشار إلى الدماغ، مع زيادة احتمالية الإصابة بالخثار (55). يشكل منع التخثر، إما بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي، أو مضادات التخثر الفموية المباشرة، الدعامة الأساسية للتدبير العلاجي لمرضى السرطان، والانصمام الخثاري الوريدي،

على الرغم من وجود مخاوف بشأن النزف داخل القحف (ICH)، في المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ(56).

لا يوجد سوى عدد قليل من الدراسات التراجعية حول منع التخثر الوقائي من عدمه، بالإضافة إلى ذلك، تخضع الدراسات المنشورة لخطر تحيز الاختيار selection bias في المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ، والذي قد يفسر الاستنتاج العام بأن مضادات التخثر آمنة في مثل هؤلاء المرضى(57)، ومع ذلك، استخدمت دراسة حديثة أجراها Woodوآخرون خوارزمية محددة، بالإضافة إلى نمذجة متعددة المتغيرات، ووجدوا ارتباط مع زيادة متواضعة في خطر النزف داخل القحف لدى المرضى مع نقائل للدماغ، الذين يتلقون مضادات التخثر، ولكن بين أولئك الذين يعانون من سرطان الجلد، أو نزيف سابق داخل القحف؛ يجب استخدام مضادات التخثر بحذر(14).

في نهاية المطاف، وإلى أن يتم إجراء دراسات مستقبلية، ينبغي الموازنة بعناية بين دواعي منع تخثر الدم، وخطر الإصابة بالنزف داخل القحف، لدى المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ، عند اتخاذ قرار بشأن استخدام مضادات التخثر من عدمه.

4.7 النخر الإشعاعي:

ستحدث تأثيرات إشعاعية ضارة لدى مجموعة فرعية من المرضى الذين يخضعون للجراحة الإشعاعية، وأكثرها شيوعاً النخر الإشعاعي، والذي ينطوي على التهاب أو أذية في الدماغ. تتراوح معدلات النخر الإشعاعي، على الرغم من تفاوتها، من 0٪ إلى 30٪ عبر الدراسات. يعكس ذلك التباين في تعريف النخر الإشعاعي، وما إذا كانت الأعراض العصبية موجودة أو غائبة(48).

غالبا ما يستلزم التدبير الأولي للتغيرات المتعلقة بتأثيرات الإشعاع المراقبة فقط، نظرا لأن تطور التغيرات المرتبطة بالإشعاع يتوقف عادة، وأحيانا قبل ظهور الأعراض، أما في حال حدوث النخر الإشعاعي، يتضمن علاج الخط الأول في المرضى العرضيين الستيروئيدات القشرية، على الرغم من أن العلاج لفترات طويلة غالباً ما يكون مطلوباً، أما إذا لم تفلح الستيروئيدات القشرية في تثبيط النخر الإشعاعي، أو أسفرت عن آثار جانبية غير مقبولة، يمكن اللجوء إلى علاج نهائي، مثل الاستئصال الجراحي العصبي، و/أو العلاج الحراري الخلالي بالليزر (LITT)(58).

نهج آخر يعتمد على تطبيق البيفاسيزوماب، الذي تدعمه دراستان صغيرتان، بجرعة بيفاسيزوماب 7.5 ملغ/كغ كل 3 أسابيع (لجرعتين أوليتين، مع جرعتين إضافيتين إذا شوهدت فائدة)، مقابل الدواء الغفل. أظهر جميع المرضى في ذراع التدخل، وكذلك المرضى في المجموعة الضابطة، الذين عبروا لاحقاً إلى ذراع التدخل، تحسناً في كل من نتائج التصوير والأعراض(59)، كما أظهرت دراسة أكبر للبيفاسيزوماب (5 ملغ/كغ كل أسبوعين على 4 جرعات) مقابل ميثيل بريدنيزولون (500 ملغ وريدي يومياً، لمدة ثلاثة أيام، متبوعة بتخفيض بريدنيزون لمدة شهرين تقريباً) في تدبير النخر الإشعاعي الذي يتطور بعد علاج سرطان البلعوم الأنفي،سيطرة إشعاعية/سريرية أفضل في مجموعة البيفاسيزوماب(60).

تشمل القيود العملية لتطبيق البيفاسيزوماب عدم اليقين التشخيصي في تحديد ما إذا كانت الحالة نخراً إشعاعياً،أو تطوراً ورمياً (قد تكون الكورتيكوستيروئيدات مناسبة لأي من السيناريوهين؛ بينما غالباً ما يكون بيفاسيزوماب مناسباً فقط للنخر، على الرغم من أن هذا يختلف حسب الورم الأساسي)، فضلاً عن سمية البيفاسيزوماب، والمخاوف المتعلقة بالتئام الجروح، إذا احتاج المرضى إلى الاستئصال.

تشمل مقاربات التدبير العلاجي الأخرى الأقل شيوعاً للنخر الإشعاعي مضادات التخثر، والأكسجين عالي الضغط، وفيتامين ه، والبنتوكسيفيلين، ولكن هناك نقص في المعطيات الداعمة القوية(61)، وفي نهاية المطاف، هناك ما يبرر إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية لتقييم الخيارات العلاجية.

5.7 التدهور المعرفي العصبي:

يحدث انخفاض في الوظيفة العصبية الإدراكية neurocognitive function(NCF) في ما يصل إلى 90٪ من المرضى، الذين يعانون من نقائل الدماغ(62)، مما يؤثر على نوعية الحياة، من خلال التدخل في الوظيفة، والعلاقات، وقيادة السيارات، والرعاية الذاتية(63).

يمكن أن تسبب نقائل الدماغ عجزاً في الوظيفة العصبية الإدراكية بصورة مباشرة، لكن الآثار الجانبية للعلاجات، بما في ذلك الاستئصال(64)، والإشعاع،(65) والعلاج الكيميائي(66)، والعلاج المناعي تساهم أيضاً بشكل كبير.

تقدم علاجات للأعراض المعرفية للمرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ في أنواع مختلفة من أورام الدماغ، مع نتائج مختلطة(67)،حيث قيم دواء مثبط لأستيل كولينستراز (donepezil) في مجموعات مختلفة من أورام الدماغ، على الرغم من أن دراسة واحدة فقط تضمنت نسبة كبيرة من نقائل الدماغ(68)، وبعد الإشعاع، لوحظت فوائد طفيفة على مقياس واحد من ذاكرة التعرف مقارنة بالدواء الغفل، مما اقترح فاعليته لدى المرضى الذين يعانون من نمط معين من الضعف الإدراكي (مثل الذاكرة الحديثة)، كما شملت الدراسات التي أجريت على العوامل التي تعزز الانتباه (methylphenidate)، أو اليقظة (modafinil) في مرضى أورام المخ عدداً قليلاً من المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ.

تمت مراجعة Memantine في قسم العلاج الإشعاعي هنا، ودوره في إعادة التأهيل المعرفي، وهو تدخل غير دوائي، معتمد في المرضى المصابين بأورام المخ(39)، ويتضمن تطوير استراتيجيات تعويضية، ونماذج "التمرين المعرفي"، وقد أظهرت هذه الأساليب نتائج إيجابية(69).

مع استمرار علاجات السرطان في تحسين البقاء على قيد الحياة، فإن التقدم المتزامن في الوقاية من العجز العصبي المعرفي وتدبيره بات أمراً مهماً. وفي سياق هذه التحسينات تقنيات الإشعاع (مثل استبعاد ركبة الجسم الثفني، واستخدام العلاج الشعاعي التصويبي SRS حتى 15–20 نقيلة دماغية، وكذلك تجارب عوامل الحماية العصبية الجديدة (مثل البورفيرين BMX–001، وحمض Ganglioside–Monsialic) وتقنيات المرونة العصبية.

8. العلاجات المطبقة في النقائل الورمية الدماغية

1.8 الاستئصال الجراحي والعلاج الخلالي بالليزر:

يملك الاستئصال الجراحي دوراً مهماً في تدبير المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ، وتشمل المؤشرات المقبولة بشكل قياسي لحج القحف ما يلي: **(1) عدم اليقين التشخيصي، بناء على التصوير الشعاعي، (2) ونقائل الدماغ التي تسبب أعراضاً مقاومة للستيروئيدات، (3) والنقائل الضخمة (عادة >3–4 سم في الحجم الأقصى أحادي البعد)، (4) ونقائل الدماغ المفردة (أي ورم خبيث في الدماغ بغياب مرض خارج القحف)**(70).

من بين معظم المرضى الذين يعانون من أعراض عصبية ناجمة عن نقائل الدماغ، على الرغم من استخدام الستيروئيدات، وعندما لا يمكن للعلاج الشعاعي، ولا العلاج الجهازي تخفيف ضغط المناطق المصابة بشكل موثوق وسريع، تستطب عندها الجراحة، ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أنه بالنسبة للأورام الحساسة للإشعاع مثل SCLC، وبعض أورام الخلايا المنتشة، وبعض الأورام الخبيثة السائلة، وسرطان خلايا ميركل، يمكن النظر في العلاج الشعاعي بدلاً من الجراحة. وبالمثل، بالنسبة لأنواع فرعية سرطانية مختارة ذات طفرة دافعة driver mutationمعروفة، وقابلة للاستهداف، والتي توجد لها علاجات جهازية فعالة مخترقة للجهاز العصبي المركزي، مثل NSCLC ذو طفرة EGFR، أو ALK–rearranged NSCLC، أو الورم الميلانيني ذو طفرةBRAF، قد يكون لتطبيق العلاج الجهازي، مع التأجيل الأولي للجراحة، والمراقبة الدقيقة، فاعلية معقولة.

بالنسبة للمرضى المصابين بأورام ضخمة، تكون جرعة العلاج الشعاعي التجسيمي التي يمكن إعطاؤها بأمان محدودة، بسبب القيود التي يفرضها الدماغ المحيط، (58)، والتي تحد من السيطرة؛ لذلك، يشار عادة إلى الجراحة.

وأخيراً، بين المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ المفردة، قد يكون الاستئصال الجراحي العصبي مفيداً، حيث تشير الأدلة إلى وجود ارتباطات بين العلاج الموضعي المشترك (أي الاستئصال وتشعيع القحف)، والبقاء على قيد الحياة على المدى الطويل، مقارنة بالإشعاع التصويبي المجسم وحده، حتى بوجود بؤر ورمية صغيرة.

قيمت ثلاث دراسات معشاة دور الاستئصال الجراحي بالإضافة إلى تشعيع كامل القحف Whole Brain Radiation Therapy(WBRT) مقابل (WBRT) وحده، في المرضى الذين يعانون من ورم خبيث واحد في الدماغ (71)،وأظهرت دراستان من الدراسات الثلاث ميزة البقاء على قيد الحياة الأطول مع الاستئصال الجراحي. يبدو أن الفائدة المرتبطة بالاستئصال الجراحي قد تكون أكبر بين المرضى الذين لديهم مرض خارج قحفي مستقر/خاضع للرقابة، وحالياً، استبدل WBRT إلى حد كبير بالجراحة الشعاعية التصويبية التجسيمية المساعدة adjuvant stereotactic radiosurgery للمرضى الذين يعانون من عدد محدود من نقائل الدماغ(6).

يمكن أن يكون الاستئصال الجراحي مفيداً، للمرضى المختارين بشكل مناسب، والذين يعانون من نقائل الدماغ، بغرض التشخيص النسيجي، وإزالة الضغط الدماغي، وتقليل تأثير الكتلة العرضية، والوذمة وعائية المنشأ، ويوفر البقاء على قيد الحياة لفترة طويلة عندما يتبعه العلاج الشعاعي المساعد.

كما يمكن الاستغناء عن إجراء خزعة نسيجية في المرضى المخطط خضوعهم لاستئصال جراحي، إذ يمكن إجراء التنميط الجزيئي للورم للمساعدة في توجيه القرار السريري، واختيار العلاج المستهدف باستخدام الأنسجة التي تم الحصول عليها أثناء الاستئصال الجراحي. مع ظهور تقنيات جراحة الأعصاب التجسيمية stereotactic neurosurgery، أصبح من الممكن الآن إجراء عمليات الاستئصال الجراحي باستخدام مجهر العمليات مع التوجيه في الوقت الفعلي، بناء على بيانات التصوير بالرنين المغناطيسي للمريض. دعمت هذه التقنية بشكل كبير تطور جراحة الأعصاب نحو تقنيات طفيفة التوغل، مع شقوق أصغر، وحج قحف أقل، وبالتالي قلل من تعرض الجهاز العصبي المركزي للرض، باستخدام الملاحة الجراحية (الشكل 5)، وبناء على ذلك، يمكن اعتبار الاستئصال الجراحي طفيف التوغل للآفات التي يمكن الوصول إليها وسيلة لتشخيص الأنسجة، بالإضافة إلى تخفيف الضغط الدماغي، وإزالة الضغط الموضعي، في المرضى الذين يعانون إما من ورم أولي غير معروف، أو سرطان جهازي جيد السيطرة، خاصة إذا كان التشخيص الأولي للسرطان منذ وقت طويل(72).

أصبح الاستئصال الجراحي طفيف التوغل الوسيلة المفضلة بشكل متزايد، للحصول على تشخيص نسيجي، كلما كان ذلك ممكناً بأمان، لأنه يوفر عينة الورم الأكثر شمولاً للتحليل، ولا يخضع لأخطاء أخذ العينات في الخزعات بالإبرة، وهو أمر مهم بصورة خاصة، نظرا للفهم المتزايد لعدم التجانس المحتمل داخل الورم، علاوة على ذلك، فهو يوفر عينة كافية للتنميط الجزيئي، وتحليل البيئة المجهرية للأورام، ولكن بالمقابل، ينبغي متابعة إجراء الخزعة الموجهة بالأشعة التجسيمية، لأخذ عينات من الآفات التي تصغر عن 1 سم بالقطر أو العمق، أو لدى المرضى المصابين بنقائل متعددة غير قابلة للجراحة.

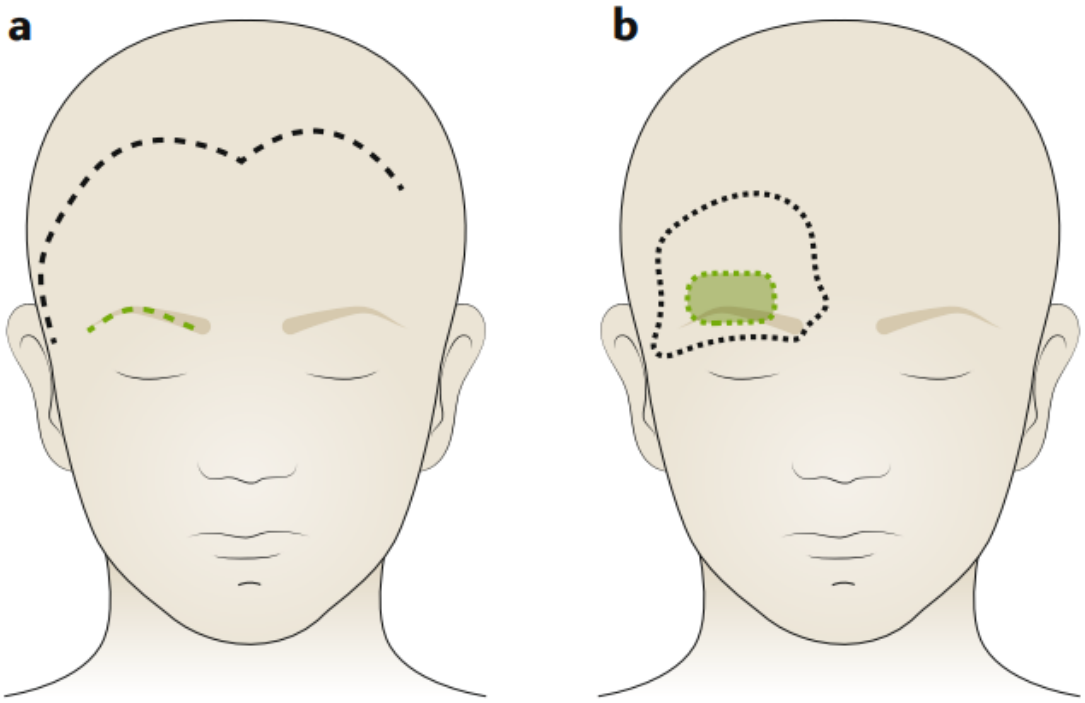
أصبح الاستئصال الجراحي مفضلاً في حال وجود ثلاث آفات أو أقل، مع كونها عرضية، والتي يمكن إزالتها بالكامل(73)، وفي دراسة للفائدة المحتملة للحد الأقصى الآمن من الاستئصال الجراحي، أفادت دراسة أجريت على 61 مريضاً، يعانون من نقائل متعددة، عن تضاعف مدة البقيا الإجمالي (من 5 أشهر إلى 12 شهراً)، مع الاستئصال الجراحي لجميع الأورام >2 سم، والذي أجري مع العلاج الشعاعي المساعد(39).

ولكن حتى الآن، ثبت أن الجراحة وحدها غير كافية للسيطرة الموضعية على الورم، وأن استخدام العلاج الشعاعي المساعد، وخاصة SRSضمن سرير تجويف الاستئصال، مهم للغاية، بالإضافة إلى ذلك، من الضروري على نحو متزايد الحصول على الأنسجة الجراحية من نقائل الدماغ، للحصول على البيانات الجزيئية، لتوجيه عملية صنع القرار السريري، حتى عندما يتم تحديد الورم الأساسي، أو أخذ عينات من مواقع خارج القحف يمكن الوصول إليها، وذلك بسبب الاختلافات الجزيئية بين الآفات الأولية والنقيلية(74).

علاوة على ذلك، ومع تطور العلاجات المستهدفة، والعلاجات المناعية الأحدث، هناك حاجة إلى إعادة تقييم مستمرة لمزايا الاستئصال الجراحي، حيث يستفيد المرضى الآن من زيادة خيارات العلاج الطبي ولديهم بقاء متوقع لفترة أطول بشكل عام، ومن المرجح أن يؤدي الابتكار المستمر في تقنيات جراحة الأعصاب إلى تقليل الشقوق، وتقليل الانزعاج، وتسريع الاستشفاء، وزيادة الفوائد الملحوظة للاستئصال الجراحي.

حالياً، يتم استكشاف تقنيات أحدث لا تتطلب حج القحف، بما في ذلك الاستئصال بالليزر التجسيمي stereotactic laser ablation (الذي يتضمن إدخال قسطرة ليزرية صغيرة من خلال ثقب بالقحف)، والتوصيل المعزز بالحمل الحراري convection– enhanced

delivery (والذي يتضمن وضع القسطرة من خلال ثقوب وصولاً إلى داخل الورم)، والموجات فوق الصوتية المركزة focused ultrasound (التي لا تنطوي على أي جراحة على الإطلاق، ولكنها تؤدي الاستئصال التجسيمي المركز عبر الجمجمة غير الباضع). تم بالفعل استخدام الاستئصال بالليزر التجسيمي، أو العلاج الحراري الخلالي بالليزر (LITT)، لعلاج الآفات العميقة، أو الأورام التي نكست بعد الاستئصال بأمان(75)(76).



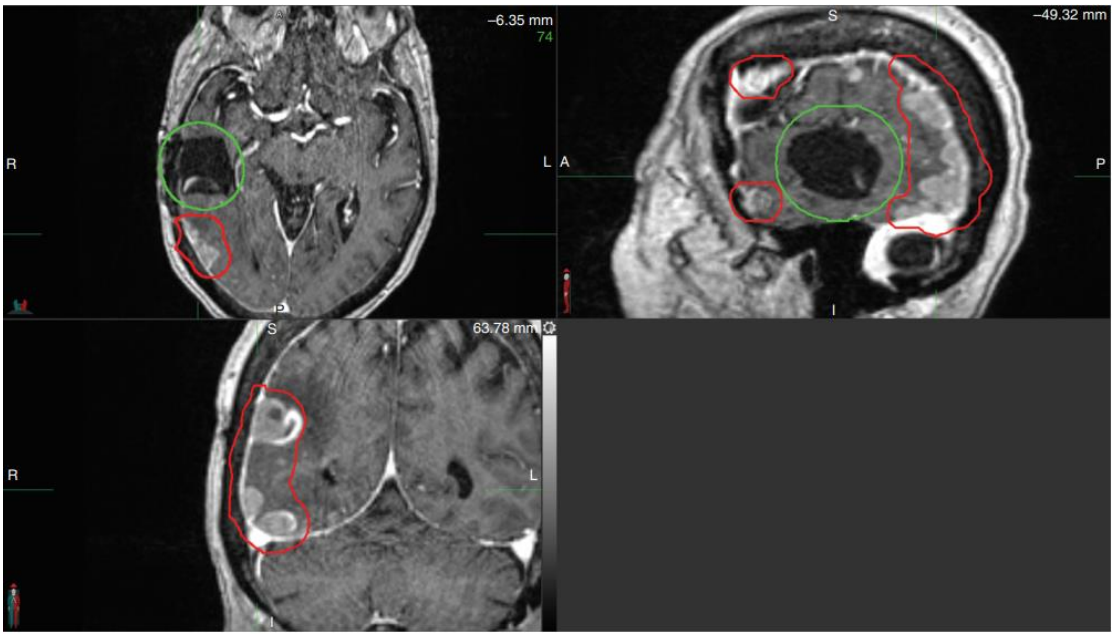
الشكل 5: تقنيات الجراحة طفيفة التوغل. تطورت تقنيات "ثقب المفتاح" طفيفة التوغل مع التقدم في الملاحة العصبية وتوفر نهجاً جراحياً دقيقاً وشخصياً. الشقوق الجراحية التقليدية كبيرة (خط أسود منقط في الصورة أ) وتتبع أنماطاً تتطلب حج القحف الواسع (خط أسود منقط في الصورة ب). منذ ظهور الملاحة العصبية، يمكن استخدام شقوق ثقب المفتاح الأحدث (الخط المنقط الأخضر في الصورة أ) التي تمثل جزءاً صغيراً من الطول، ولا تتطلب سوى حج القحف الصغير لثقب المفتاح (الخط المنقط الأخضر في (الصورة ب). تقلل هذه التقنيات من تعرض الجهاز العصبي المركزي، ويمكن أن تسرع الشفاء بعد العملية الجراحية، وتقصر مدة الاستشفاء، وتمكن من بدء العلاجات المساعدة بشكل أسرع

أحد الآثار الجانبية المرتبطة بحج القحف هو الانزراع الورمي السحائي pachymeningeal seeding(ويسمى أيضا داء السحايا الرقيقة العقديnodular leptomeningeal disease)، وهي ظاهرة تنزرع فيها الخلايا الورمية المنتشرة عن طريق التدخل الجراحي على طول الأم الجافية خارج مجال الإشعاع التجسيمي المساعد (الشكل 6)(70).

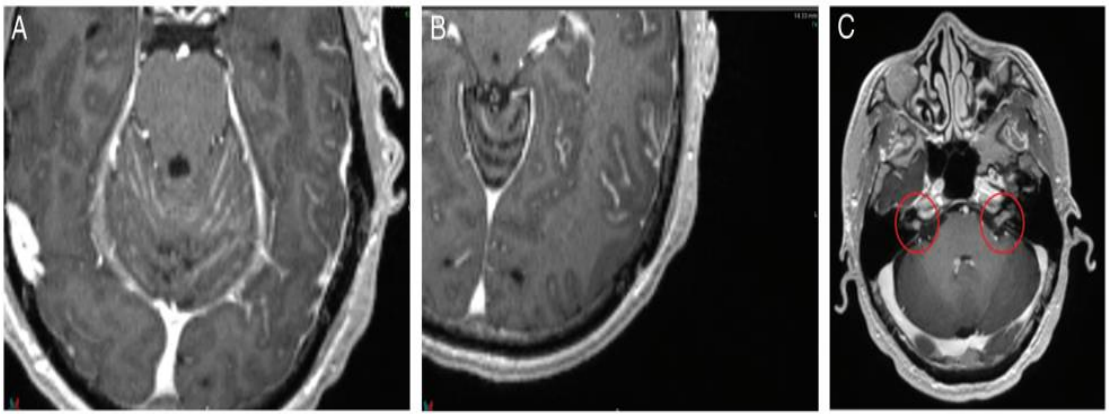
لم يكن الانزراع السحائي بعد الاستئصال شائعاً في عصر WBRT المساعد، نظراً لإمكانية WBRTعلى التحكم بالنقائل الدقيقة للمرض، ومع ذلك، في عصر ما بعد الجراحة الشعاعية التصويبية، فإن ما يقرب من 6–12٪ من حج القحف يختلط الانزراع السحائي(70).

على عكس داء السحايا الرقيقة الكلاسيكي، فإن الاستسقاء الدماغي الذي يتطلب شنت للسائل الدماغي الشوكي غير شائع في الانزراع السحائي، ويمكن استخدام الجراحة الإشعاعية التجسيمية، أو WBRT كإنقاذ (لأن الانزراع السحائي لا يشمل السائل الدماغي الشوكي)، مع دور ضئيل للعلاج الكيميائي داخل القراب، نظراً للشكوك حول قدرته على الاختراق في الآفات التي تزيد عن عدة ملليمترات وعلى العكس من ذلك، في داء السحايا الرقيقة الكلاسيكي، يظهر التصوير عادة ترسبات خطية تحت العنكبوتية على طول الأعصاب القحفية، و/ أو قشر المخيخ، والتلم فوق الخيمة، و/ أو الأسطح البطينية (الشكل 7)(77).

بالإضافة إلى ذلك، يمكن اللجوء إلى العلاج الكيميائي داخل القراب/ WBRT في حال كان دور الإشعاع التجسيمي ضئيلاً، وبالتالي، فإن التمييز السريري/ الشعاعي للانزراع السحائي من داء السحايا الرقيقة الكلاسيكي أمر بالغ الأهمية (الجدول 1).



الشكل 6: الانزراع السحائي. بعد استئصال جراحي لورم خبيث في الدماغ. يلاحظ نكس الانزراع السحائي متعدد البؤر (أحمر) بغياب نكس التجويف الجراحي (أخضر)



الشكل 7: داء السحايا الرقيقة الكلاسيكيleptomeningeal disease. يلحظ من خلال التعزيز الخطي على طول القشرة المخيخية (A)، والتلم فوق الخيمة (B)، والأعصاب القحفية VIII / VII ثنائي الجانب (C، الدوائر الحمراء)

الجدول 1: المسببات، والتاريخ الطبيعي، وتدبير الانزراع السحائي بالمقارنة مع داء السحايا الرقيقة الكلاسيكي في مرضى نقائل الدماغ		
	الانزراع السحائي	**داء السحايا الرقيقة الكلاسيكي**
المسببات	ما بعد الجراحة	عادة لا تكون جراحية
التاريخ الطبيعي	من المحتمل أن يعكس حدثاً لمرة واحدة	عملية مستمرة
التصوير	نكس عقيدي سحائية / جافي، غالباً بالقرب من التجويف الجراحي، وربما في مواقع أبعد	رواسب تحت العنكبوتية خطية على طول الأعصاب القحفية، وقشر المخيخ، التلم فوق الخيمة، و/ أو الأسطح البطينية
خطر الاستسقاء الدماغي	عادة لا يوجد	أحياناً
استخدام تشعيع الدماغ بالكامل للتدبير	أحياناً	في كثير من الأحيان
استخدام الإشعاع التجسيمي	أحياناً	عادة لا يستخدم
استخدام العلاج الكيميائي داخل القراب	عادة لا	أحياناً

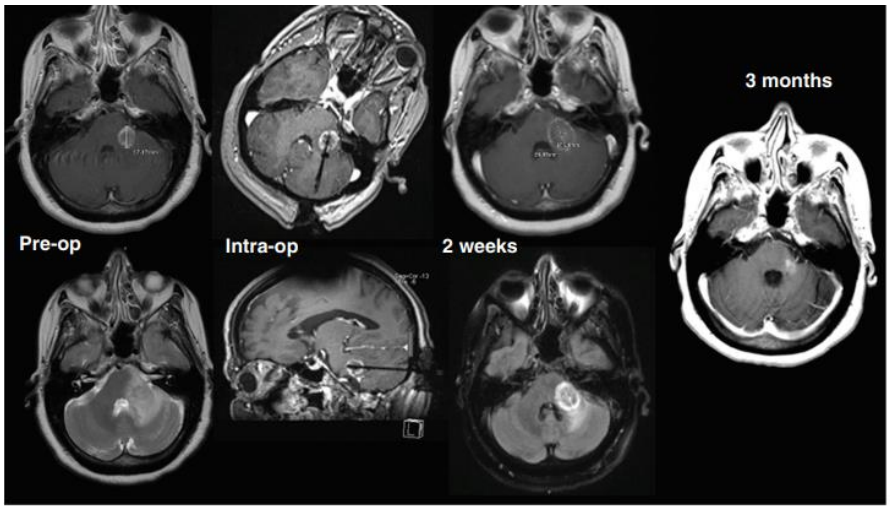
2.8 العلاج الحراري الخلالي بالليزر الموجه بالرنين المغناطيسي (LITT):

هو تقنية جراحية طفيفة الغزوminimally–invasive ذات فعالية في علاج آفات الدماغ (الشكل 8)(76)، يتضمن LITT حفر ثقب ملتوي 3–5 ملم في الجمجمة، يتم من خلاله إدخال القسطرة إلى الهدف، ثم، تستخدم الطاقة الحرارية المشتقة من الليزر للاستئصال الورمي.

الاستخدام الأكثر رسوخاً لـ LITT هو في علاج النخر الإشعاعي، على الرغم من أن العلاج القائم على LITT للورم الناكس بعد التشعيع السابق هو أحد الاعتبارات أيضاً. أظهرت دراسة متعددة المراكز أن تطبيقLITT بعد العلاج الشعاعي، وبمتابعة 12 أسبوعاً، عدم حدوث تقدم محلي بنسبة 100٪، مقابل 54٪ في المرضى الذين يعانون من النخر الإشعاعي، والورم

الناكس على الترتيب(78). شوهدت المضاعفات العصبية ل LITT في 42/7 مريضاً، وتضمنت بشكل أساسي الضعف، والشلل النصفي، والإغفال، والصداع، والنزيف، وبالتالي، من بين المرضى الذين يعانون من نخر إشعاعي، وربما ورم ناكس، والذين ليسوا مرشحين لنهج أخرى، يمكن لـ LITT في كثير من الأحيان تحقيق السيطرة على الإمراضية داخل القحف.

ويجري استكشاف الآثار المناعية لـ LITT. في هذا الصدد، هناك دراسة تجمع بين LITT وتثبيط PD–1، وأخيرا، قد يكون للتقنيات الناشئة، مثل الموجات فوق الصوتية المركزة تطبيقات محتملة لتوصيل الأدوية الجديدة، والعلاج بالموجات فوق الصوتية sonodynamic therapy، والتعديل المناعي immunomodulation.



الشكل 8: العلاج الخلالي بالليزر. تظهر تقنية LITT إدخال ألياف الليزر التجسيمية إلى الهدف من خلال حفر ثقب في الجمجمة (A) والتقييمات القائمة على التصوير بالرنين المغناطيسي قبل وأثناء وبعد إجراء (B). تكشف الصورة: (يسار) التصوير بالرنين المغناطيسي بالزمن الأول والثاني T1وT2 يظهر عودة نمو الورم في الدماغ بعد 12 شهراً من الجراحة الشعاعية. (الوسط الأيسر) صور أثناء العملية تعرض الليزر الذي يتم إدخاله في الآفة؛ (الوسط الأيمن) أسبوعين بعد LITT، يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي أن الآفة المستأصلة زادت في الحجم ولكن إشارة FLAIR تحسنت. (يمين) التصوير بالرنين المغناطيسي يكشف عن تراجع الآفة في 3 أشهر بعد LITT. (الاختصارات: FLAIR، استعادة انعكاس السوائل الموهنة ؛ LITT، العلاج الحراري الخلالي بالليزر؛ MRI، التصوير بالرنين المغناطيسي)

3.8 العلاج الشعاعي:

يمثل العلاج الشعاعي الدعامة التاريخية للعلاج، للمرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ، نظراً للمخاوف المتعلقة بالفاعلية المحدودة داخل القحف للعديد من العلاجات الجهازية. يشمل إشعاع الحزمة الخارجية External beam radiationشكلين أساسيين: (1) WBRT مع أو بدون تجنب الحصين، و (2) الإشعاع التجسيميstereotactic radiation.

إشعاع الدماغ الجزئي غير التجسيمي Nonstereotactic partial brain radiation أقل استخداماً، ولن تتم مراجعته.

4.8 تشعيع الدماغ بالكامل:

تاريخياً، مثل WBRT طريقة التدبير الأساسية، للمرضى الذين يعانون من ورم دماغي متعدد البؤر، اقترحت دراسة صغيرة أقدم في عصر ما قبل التصوير المقطعي المحوسب/ التصوير بالرنين المغناطيسي ميزة البقاء على قيد الحياة لمدة 4 أسابيع مع WBRT بالمقارنة مع الستيروئيدات وحدها(79).

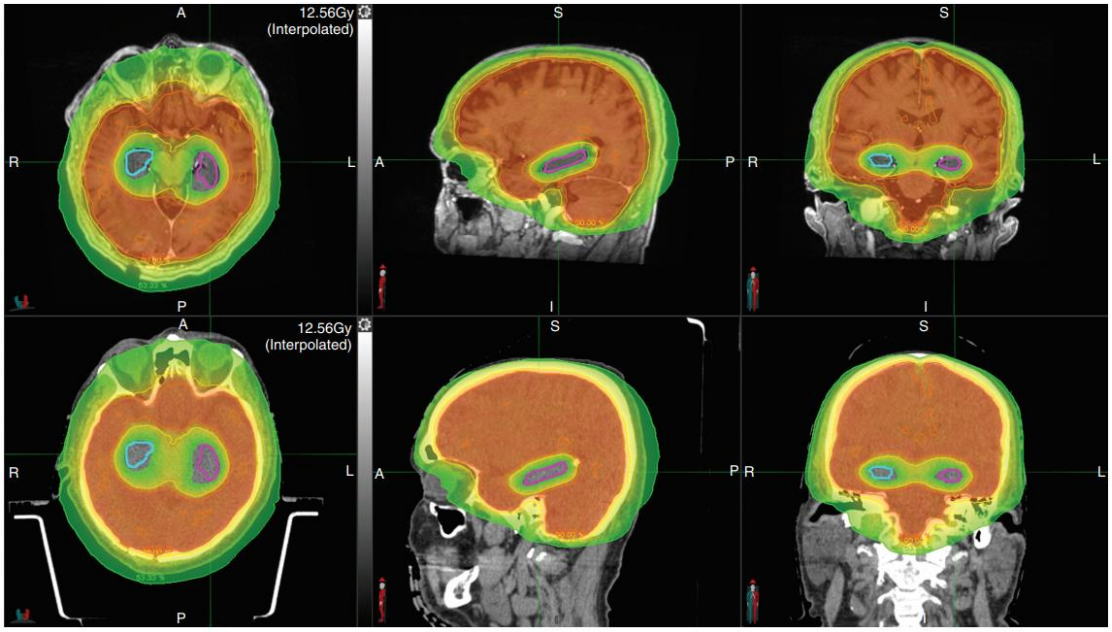
لاحقاً، في تسعينيات القرن العشرين، ثبت وجود دور لـWBRT المساعد، بين مرضى الورم الدماغي المفرد المستأصل جراحياً، مما أدى إلى تحسن كبير في معدلات النكس، والموت العصبي، المشاهد مع الاستئصال الجراحي وحده(11). على الرغم من فاعليته ضد كل من الأورام المرئية والمجهرية، يحمل WBRTخاصية سمية كبيرة، على المدى القصير والطويل، بما في ذلك التعب، وفقدان الشهية، وجفاف الفم، والغثيان، والحاصلة على المدى القصير، فضلاً عن الخلل المعرفي، ومشاكل التوازن، وفقدان السمع على المدى الطويل(80).

من المهم ملاحظة أنه يجب استخدام WBRT بحذر لدى المرضى المنهكين من الورم خارج الدماغي الأساسي، مع خيارات جهازية محدودة، نظراً لانخفاض احتمال تأثير التدبير النقيلة الدماغية بالخاصة على التشخيص والإنذار، كما رأينا في دراسة QUARTZ توجد استراتيجيات متعددة للتخفيف من التأثير المعرفي العصبي ل WBRT(81).

في دراسةRTOG 0614، قيم الميمانتين memantine (يستخدم لمدة 24 أسبوعاً بما في ذلك فترة معايرة لمدة 4 أسابيع)، وهو مضاد لمستقبلات (N–methyl–D–aspartate NMDA)، مقابل الدواء الغفل، في تجربة عشوائية بين المرضى الذين يتلقون WBRT، ووجد بالنتيجة وقت أطول بكثير لأي مقياس للتدهور المعرفي بين المرضى الذين يتلقون الميمانتين، وبالتالي، الميمانتين بمثابة علاج مساعد مفيد للمرضى الذين يتلقون WBRT(82).

أدت الملاحظة القائلة بأن المحرك المحتمل للسمية المعرفية المستحثة بالإشعاع من WBRT،(وتحديداً فقدان الذاكرة، هو ترسب الجرعة الشعاعية في الخلايا الجذعية العصبية داخل المنطقة تحت الحبيبية للتلفيف المسنن للحصين)(83)، إلى تطوير العلاج الشعاعي المجتنب للحصين hippocampal–avoidance WBRT(HA–WBRT)، (الشكل 9)،إذ شوهدت معدلات أقل من الفشل المعرفي مع HA–WBRT والميمانتين على عكس WBRT التقليدي والميمانتين، مما جعل HA–WBRT و memantine كمعيار في معظم المرضى الخاليين من نقائل الدماغ في منطقة 5 مم حوالي الحصين.

من الجدير بالذكر، أن معدلات النكس بالقرب من الحصين كانت 11 و16 انتكاسة في منطقة الحصين، في كل من مجموعتيHA–WBRTوWBRT التقليدية، على التوالي، وهذا من شأنه تبديد القلق من أن تجنب الحصين من شأنه أن يزيد بشكل كبير من خطر النكس الحصيني.

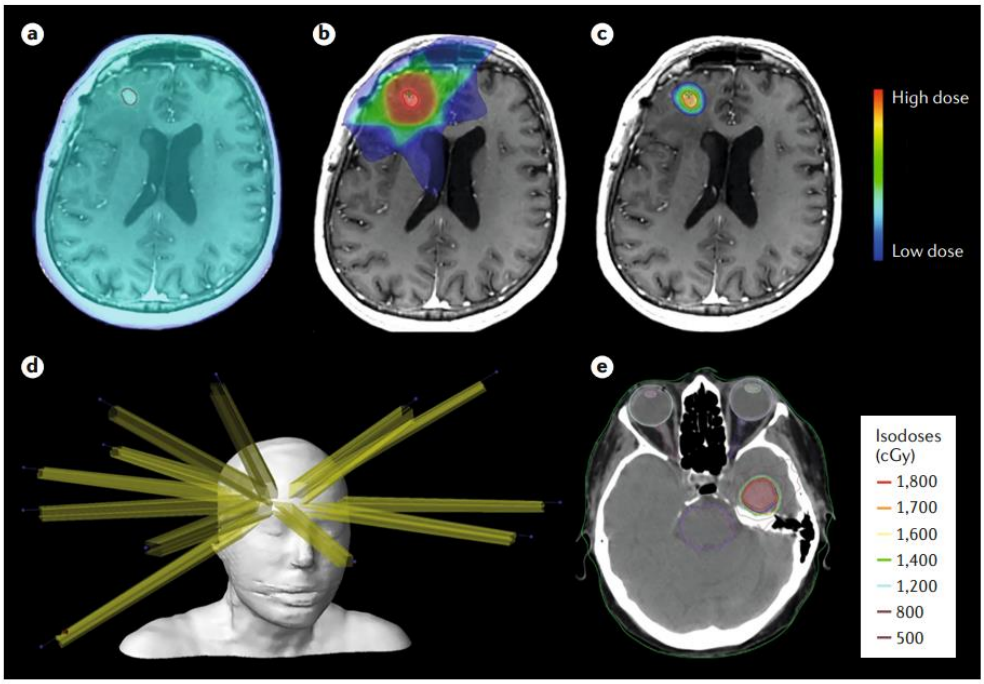


الشكل 9: العلاج الشعاعي المجتنب للحصين. تجنيب التشعيع الدماغي الكامل لدى المريض. تم تحديد الحصين الأيمن والأيسر باللون الأزرق والوردي، على التوالي. تظهر الصورتين العلوية والسفلية تخطيط التصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي المحوسب، على التوالي. يصور التظليل القائم على الجرعة الأحمر والبرتقالي والأصفر والأخضر خطوط 33 Gy و 30 Gy و 27 Gy و 16 Gy متساوية الجرعة، على التوالي

2.5 العلاج الإشعاعي التجسيمي:

يمكن تقديم العلاج الإشعاعي التجسيمي Stereotactic Radiation Therapyإما كجزء من العلاج عالي المطابقة والجرعة (الجراحة الإشعاعية التجسيمية stereotactic radiosurgery(SRS)، بشكل عام (18–24 Gy)، أو كأجزاء متعددة معتدلة الجرعة (العلاج الإشعاعي التجسيميStereotactic Radiation Therapy(SRT)، عادة Gy20 على جلستين، 24–27 Gy في 3 جلسات، أو 25–40 Gy في 5 جلسات، يعرف أيضا باسم SRS المجزأ)، مع حجم مستهدف تخطيطي من 0–2 مم (الشكل 10)(84).

أجريت دراسات عشوائية ل SRS وحدها مقابل SRS بالإضافة إلى WBRT، في المرضى الذين يعانون من 1–4 نقائل، وكان هناك إجماع على وجود معدلات فشل أعلى دماغياً (موضعياً، وفي الدماغ غير المصاب) مع SRS وحده، ولكن أظهرت التجارب المعاصرة التي تستخدم البطاريات المعرفية الحساسة، إدراكا عصبياً أسوأ مع إضافة WBRT(85)، بناء على هذه النتائج، أصبح الإشعاع التجسيمي وحده كعلاج أولي، مع مراقبة دقيقة بالرنين المغناطيسي، وإنقاذ SRS / SRT للفشل المحدود داخل القحف، وتأجيل WBRTلحالات النكس الدماغي واسع النطاق، معتمداً للمرضى الذين يعانون من نقائل دماغية محدودة(86).



الشكل 10: تطور العلاجات القائمة على التشعيع في النقائل الدماغية. التقدم في منصات تقديم العلاج من تشعيع الدماغ بالكامل (الصورة أ) إلى العلاج الإشعاعي المطابق ثلاثي الأبعاد D3 (حيث تبث حزم الإشعاع لتتناسب مع شكل الورم؛ الصورة ب) إلى الجراحة الشعاعية التجسيمية التصويبية (SRS؛ الصورة– هـ)، التي جعلت علاج أعداد كبيرة من نقائل الدماغ أكثر جدوى من الناحية الفنية. يتضمن SRS التركيز الدقيق للإشعاع حول الآفة من زوايا مختلفة، لتجنب الأنسجة السليمة، ويوفر منطقة أكثر تقييداً من العلاج الشعاعي المطابق ثلاثي الأبعاد. وتسلط الصورة د الضوء على ترتيب حزمة العينة، في حين تبين الصورتان (ج) و(هـ) الإشعاع البؤري الناتج عن جرعة عالية من الإشعاع الناتج باستخدام نظام (SRS)

6.8 العلاج الإشعاعي الموضعي:

تتضمن المعالجة الكثبية وضع النظائر المشعة أثناء العملية داخل سرير الاستئصال، مما يسمح بتوصيل جرعة عالية من الإشعاع بصورة دقيقة للغاية(87)، في حين أن المعالجة الكثبية غير شائعة الاستخدام في نقائل الدماغ، إلا أنها تمثل علاجاً منقذاً فعالاً، لبعض المرضى الذين يعانون من أورام ناكسة (موضعياً). أظهرت مراجعة حديثة ل 23 دراسة تقيم العلاج الإشعاعي الموضعي في علاج نقائل الدماغ معدلات تحكم موضعية تبلغ 80–100٪ في معظم الدراسات، على الرغم من أن المتابعة أقل من 12 شهراً في معظم هذه الدراسات.

بالرغم من هذه النتائج، يظل تطبيق المعالجة الكثبية في النقائل الدماغية محدوداً، نظراً لتكلفته الباهظة، وتطلبه لخبرة خاصة في هذا المجال، بالمقارنة مع العلاج الشعاعي التقليدي، علاوة على ذلك، النخر حول الورم الذي سجل في دراسات على الورم الأرومي الدبقي glioblastoma ثبط من الحماس تجاهه.

الباب الثاني: منهجية البحث وإجراءاته

1. هدف البحث وأهميته:

تقييم النتائج الجراحية لاستئصال النقائل الدماغية المفردة والمتعددة، وتحديد المؤشرات التنبؤية التي تحدد نجاح التدبير الجراحي، والنتائج المتعلقة به، والبقيا بعد الجراحة، والعلاجات المتممة المطلوبة.

2. السؤال البحثي والفرضية البحثية:

ما هي المؤشرات التنبؤية التي تحدد نجاح التدبير الجراحي، والنتائج المتعلقة به، و متوسط البقيا بعد الجراحة؟

1.2 فرضية العدم: لا يوجد فرق في النتائج الجراحية، و متوسط البقيا، باختلاف مشعرات التداخل الجراحي.

2.2 الفرضية البديلة: يوجد فرق في النتائج الجراحية، و متوسط البقيا، باختلاف مشعرات التداخل الجراحي.

3. منهجية البحث:

1.3 مكان الدراسة: شعبة الجراحة العصبية، في مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين بدمشق، الجمهورية العربية السورية.

2.3. مدة الدراسة: بين 2018/1/1 و2023/1/31

3.3 تصميم الدراسة: دراسة حشدية تراجعية A retrospective cohort srudy

4.3 حجم العينة:

بحسب تقييم سابق مقبول لدقّة المتوسطّات، وذلك حسب مجال ثقة 95 %، وانحراف معياري 20% على طرفي المتوسّط المقدّر لكل من المتغيّرات:العمر– الجنس – طريقة التدبير (جراحة فقط– جراحة مع علاج ملطف)– عدد النقائل– موقع النقائل– مكان الورم البدئي– زمن الإقامة في المشفى–الوفيات بعد الجراحة–نتائج الجراحة بتصنيف RPA.

حسب حجم العيّنة المقبول باستخدام برنامجG*Powerإصدار 3.1، وخلُص ب 50 مريضاً كحد أدنى، اعتبرت قيمة مستوى الدلالة (p=0.05) لحساب الفروق بين المجموعات الفرعية كقيمة مفيدة إحصائيّاً.

5.3 تصميم البحث:

ستجرى دراسة حشدية تراجعية، تتضمن جميع المرضى المقبولين في شعبة الجراحة العصبية، في مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين بدمشق، والخاضعين لعملية استئصال نقائل دماغية، في الفترة بين2018/1/1 و2023/1/31، والموافقين على بروتوكول العلاج، بعد التأكد من تحقيقهم معايير الإدخال والاستبعاد.

6.3 معايير القبول:

1. كلا الجنسين.
2. العمر 18 عاماً، فما فوق.
3. ضرورة التشخيص النسيجي النهائي.
4. الإنذار الجيد نسبياً.
5. الورم خارج الدماغ المضبوط بصورة جيدة.

7.3 معايير الاستبعاد:

1. ارتفاع الضغط داخل القحف المهدد للحياة.
2. النقائل المتعددة (أكثر من 3)، أو المنتشرة في الدماغ (استبعدوا إلى العلاج التلطيفي).
3. المرضى الذين رفضوا الدخول بالدراسة بعد اطلاعهم المسبق على الموافقة المستنيرة.
4. المرضى الذين لم يكن بالإمكان جمع جميع بياناتهم اللازمة لهذه الدراسة.
5. المرضى المدنفين، وذوي البقيا المحدودة.
6. وجود خطورة تخديرية عالية.
7. المرضى المعالجين مسبقاً بتشعيع كامل الدماغ، أو الأشعة الخطية، أو العلاج الكيماوي.

8.3 المنهجية المتبعة (خطة البحث):

- يتضمن البحث العودة لأضابير المرضى الذين خضعوا للعلاج الجراحي في شعبة الجراحة العصبية، في مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين، وسيقيم كل مريض حسب الورم البدئي، ونوع وعدد النقائل، والفحوص الدموية، والشعاعية، والسوابق المرضية، وبعدها سيفرز المرضى وفقاً لإصاباتهم، لانتقاء المرضى الذين يحققون معايير الدخول بالدراسة، والقابلين للجراحة.
- سينشأ لكل مريض ملف خاص بالدراسة ذو رقم خاص بالمشارك، يدون فيه المعلومات التالية: الاسم الكامل، والعمر، والمعلومات التي تمكن من التواصل معه؛ كالعنوان ورقم الهاتف، والقصة المفصلة حول الحالة المرضية، والسوابق المرضية والدوائية والجراحية والتحسسية، التي قد تؤثر على التداخل الجراحي.
- ستؤخذ موافقة المريض للدخول في الدراسة، مع التعهد بالحفاظ على السرية التامة للمعلومات، الخاصة به، والموجودة في ملفه الخاص، ضمن أرشيف شعبة الجراحة العصبية.
- ستقيم نتائج المرضى وفق تصنيف تحليل التقسيم المتصل Recursive partitioning analysis (RPA) (الجدول 1).
- سيتابع المرضى خارج المستشفى، من خلال مراجعاتهم، والتواصل معهم، ثم ملء استبيان خاص بكل مريض، بناء على المعلومات التي حصلنا عليها.

الجدول 1: تصنيف تحليل التقسيم المتصل Recursive partitioning analysis (RPA)			
	درجة I	درجة II	درجة III
العمر	<65	كل المرضى خارج الدرجتين الأولى والثالثة	<70
KPS*	≥70	كل المرضى خارج الدرجتين الأولى والثالثة	<70
السيطرة على الورم البدئي	نعم		لا
النقائل خارج الدماغية	لا		نعم
*: تقييم الأداء لـ Karnofsky			

9.3 الأجهزة المستعملة في البحث:

المعدات التخديرية والجراحية المستهلكة روتينياً في جراحة النقائل الدماغية، والمتوفرة في شعبة الجراحة العصبية، في مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين بدمشق، من دون وجود أية تكلفة إضافية.

10.3 أخلاقيات البحث:

ستؤخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة قبل القيام بأي إجراء، بعد إعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن الوسائل العلاجية الممكنة، والتأثيرات الجانبية المتوقعة، والإجابة عن كافة تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء، وأنّه لن يترتب عليه أيّة تكاليف، وأنّ معلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة ستوقع من قبل المريض والباحث (الملحق رقم 2).

11.3 جمع البيانات وتحليلها:

- ستجمع البيانات على استبانة خاصة لكل مشارك، وستدخل على برنامج **Microsoft Excel 365**، ومن ثمَّ تصدر لإجراء التحليل الإحصائي إلى برنامج **IBM SPSS** النسخة 26.

- بالنسبة للصفات الديموغرافية، سيتم تلخيصها باستخدام المتوسّط والانحراف المعياري للمتغيّرات المستمرّة، مع تمثيلها بيانياً بوساطة مخطط المنسج والأعمدة، أو بنسبة مئوية % للمتغيرات الكيفية، مع عرضها ضمن الجداول التكرارية.

- سيطبق اختبار **Kruskal Walis test** أو اختبار **Mann Whitney U test** في اختبار العلاقة بين المتغيرات الكمية، والترتيبية، على التوالي، واختبار بيرسون كاي مربع **Pearson's Chi square**، للمتغيرات الكيفية.

- سيطبق اختبار التحوف اللوجستي **Logistic regression** لدراسة المشعرات التنبؤية بالبقيا بعد الجراحة.

- وسيعتمد في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى 0،05 من الأهمية، وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

- وهكذا، فمن أجل أي قيمة ل **P–Value** أعلى من 0.05، سيعتبر الفرق المشاهد محض الصدفة، أو بتعبير أدق، غير مهم إحصائياً، والعكس بالعكس، فإذا كانت قيمة ال **P–Value** أقل من 0.05، لا يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة (أي أنه مهم إحصائياً).

4. نتائج البحث والدراسة الإحصائية

ستقارن الفروق في النتائج الجراحية، وحدوث الاختلاطات، والبقياذ، والوفيات بعد الجراحة باختلاف المشعرات الورمية.

1.4 توصيف مرضى الدراسة:

قيّمنا أهلية 120 مريضاً للدخول في الدراسة، استبعد منهم 40 مريضاً (5 مرضى لديهم فرط توتر داخل القحف غير مسيطر عليه، و13 مريض فقدوا للمتابعة أو لم تكن سجلاتهم كاملة، و17 مريض لديهم أكثر من 3 نقائل أو نقائل منتشرة، وغير قابلة للجراحة، ومريضان لديهم نقائل خارج دماغية، و3 مرضى رفضوا المشاركة، بعد إطلاعهم على الموافقة المستنيرة)، وبقي بذلك 80 مريضاً، توزعوا وفق تصنيف RPA بالصورة التالية (RPA I لدى33 مريض، RPA IIلدى 16 مريض، وRPA III لدى 31 مريض، وأدخلوا في التحليل الإحصائي النهائي للدراسة.

2.4 دراسة توزع العينة حسب العمر عند التداخل الجراحي:

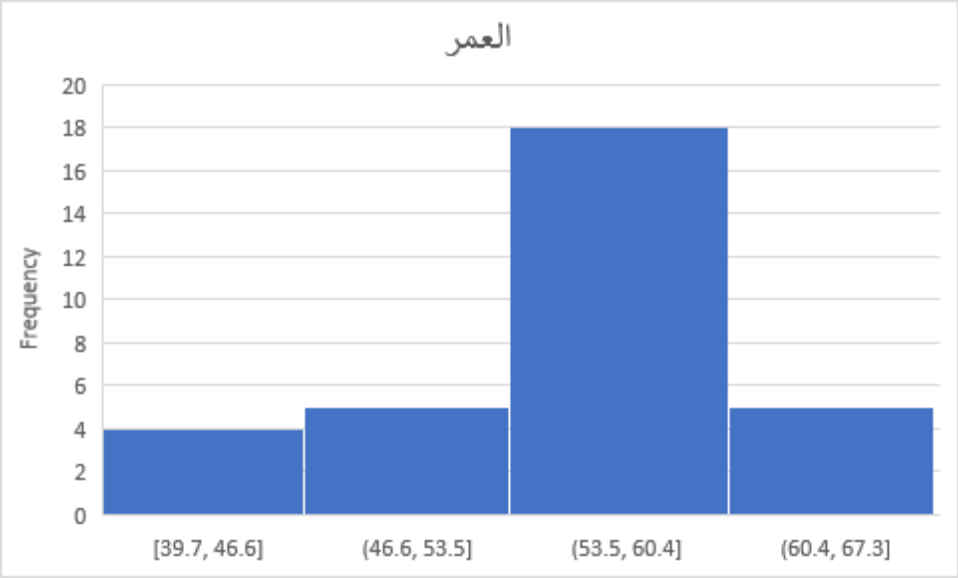
قسنا العمر حسب متغير كمي مستمر بالسنة، ووجدنا:

مجموعة RPA I: المتوسط الحسابي لعمر المرضى 54.99سنة، والانحراف المعياري يساوي ± 6.18.

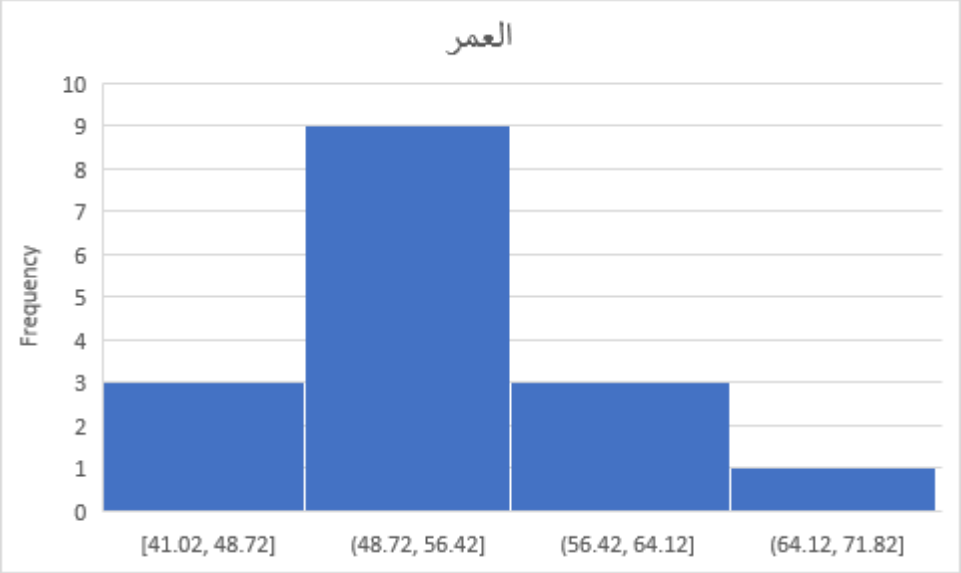
مجموعة RPA II: المتوسط الحسابي لعمر المرضى 54.62 سنة، والانحراف المعياري يساوي ± 5.54.

مجموعة RPA III: المتوسط الحسابي لعمر المرضى 56.51 سنة، والانحراف المعياري يساوي ± 7.18.

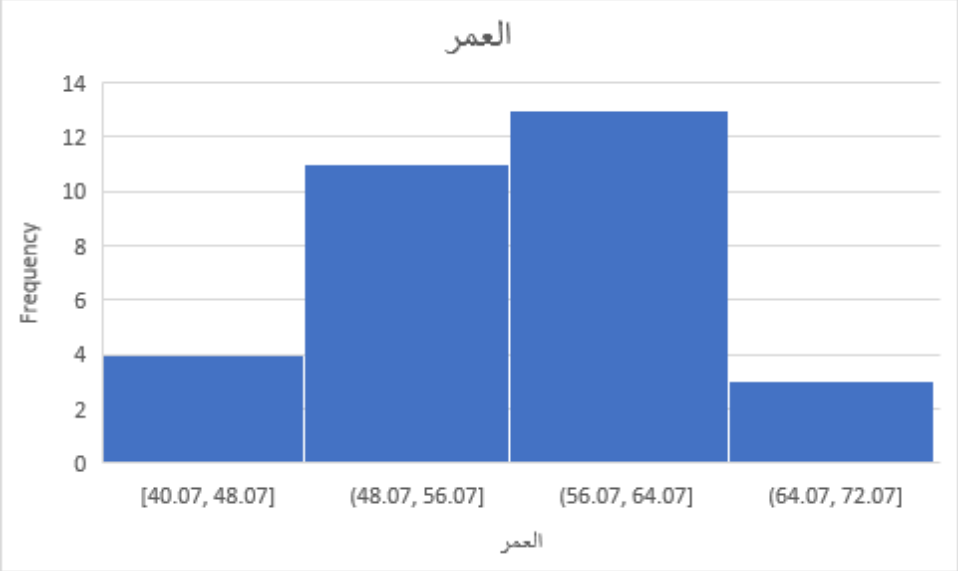
لدراسة كون التوزع يتبع منحنى التوزع الطبيعي، طبقنا اختبار Shapiro Wilk، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p= 0.31؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، التوزع العمري يتبع المنحنى الطبيعي في مرضى الدراسة، وسنستخدم الاختبارات المعلمية Parametric tests لدراسة العمر.



مخطط 1: المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة RPA I



المخطط 2: المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة RPA II



المخطط 3: المنسج التكراري لتوزع العمر في مجموعة RPA III

طبق اختبار Kruskal Walis، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعات، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.68 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه نقبل فرضية العدم H0، ونستنتج عدم وجود فرق مهم إحصائياً في التوزع العمري بين مجموعات الدراسة.

3.4 توزع العينة حسب الجنس:

قسنا جنس المرضى حسب متغير اسمي ثنائي (ذكر/ أنثى)، وجدنا النتائج التالية:

مجموعة RPA I: 16مريضاً، ما نسبته (48.5%) من مرضى العينة ذكور، و17 مريضة، ما نسبته (51.5%) إناث، بنسبة ذكور/ إناث=17/16.

مجموعة RPA II:10مرضى، ما نسبته (62.5%) من مرضى العينة ذكور، و6 مريضات، ما نسبته (37.5%) إناث، بنسبة ذكور/ إناث=1.66.

مجموعة RPA III:16مريضاً، ما نسبته (51.6%) من مرضى العينة ذكور، و15 مريضة، ما نسبته (48.4%) إناث، بنسبة ذكور/ إناث=15/16.

الجدول 2: الصفات الديموغرافية القاعدية لمرضى الدراسة

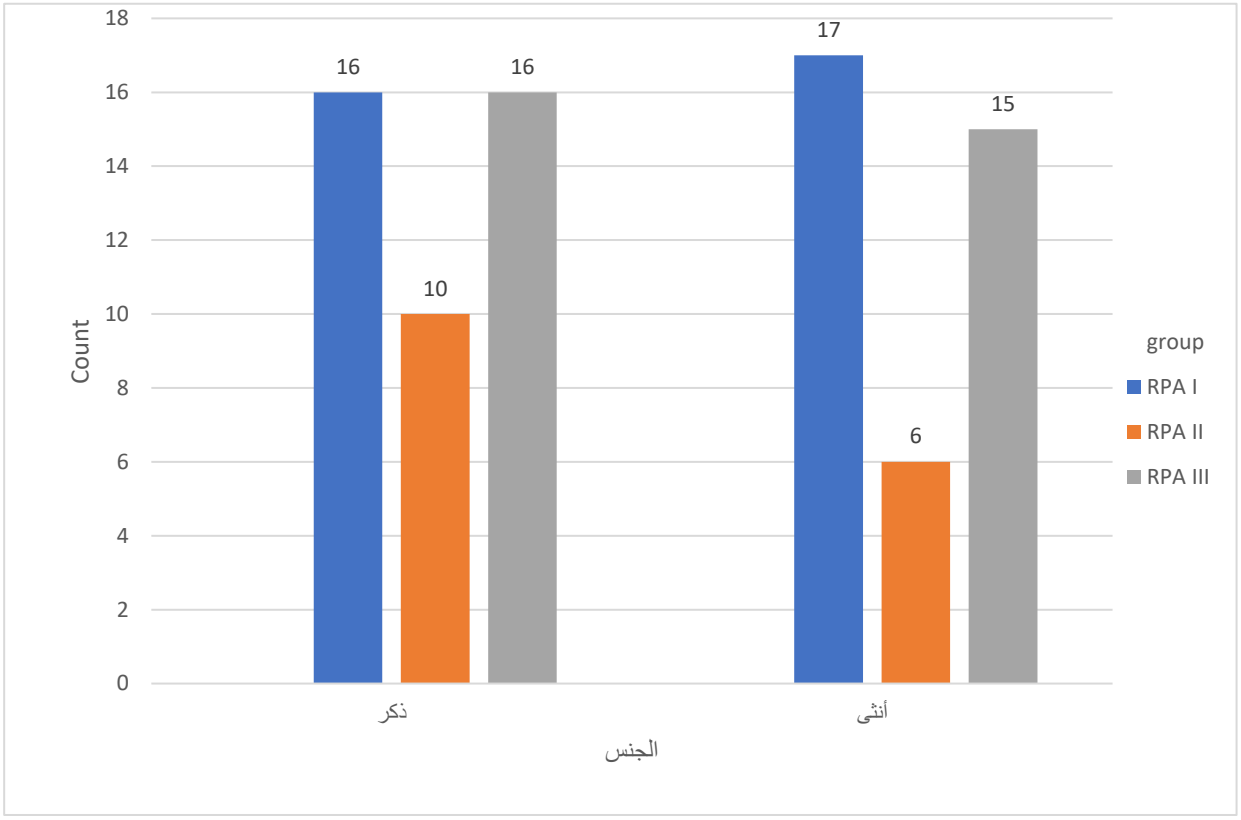
		RPA I (33 مريض)	RPA II (16 مريض)	RPA III (31 مريض)	قيمة P
العمر (سنة)		54.99 ±*6.18	54.62 ±*5.54	56.51 ±*7.18	0.68[1]
المجال		65.73 -39.70	65.73 -41.02	70.94 -40.07	
الإجمالي		55.36 ± *6.42			
جنس المرضى (عدد المرضى%)	**ذكر**	16 (48.5%)	10 (62.5%)	16 (51.6%)	0.84[2]
	أنثى	17 (51.5%)	6 (37.5%)	15 (48.4%)	
الإجمالي		ذكر 42 (52.5%)، أنثى 38 (37.5%)			

1: حسب اختبار Kruskal Walis

2: حسب اختبار Chi-square

***: الأرقام معبر عنها (المتوسط ± الانحراف المعياري)**

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعات بالنسبة للتوزع الجنسي، طبقنا اختبار Pearson's Chi square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p=0.84؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعات فيما يخص التوزع الجنسي.



المخطط 4: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب الجنس في مجموعات الدراسة

4.4 توصيف النقائل الدماغية لدى مرضى الدراسة:

4.4.1 دراسة حجم النقيلة:

قسنا حجم النقيلة الدماغية على صورة الرنين المغناطيسي (بالميليمتر) بنافذة نسيجية، حسب متغير كمي مستمر، ووجدنا النتائج التالية:

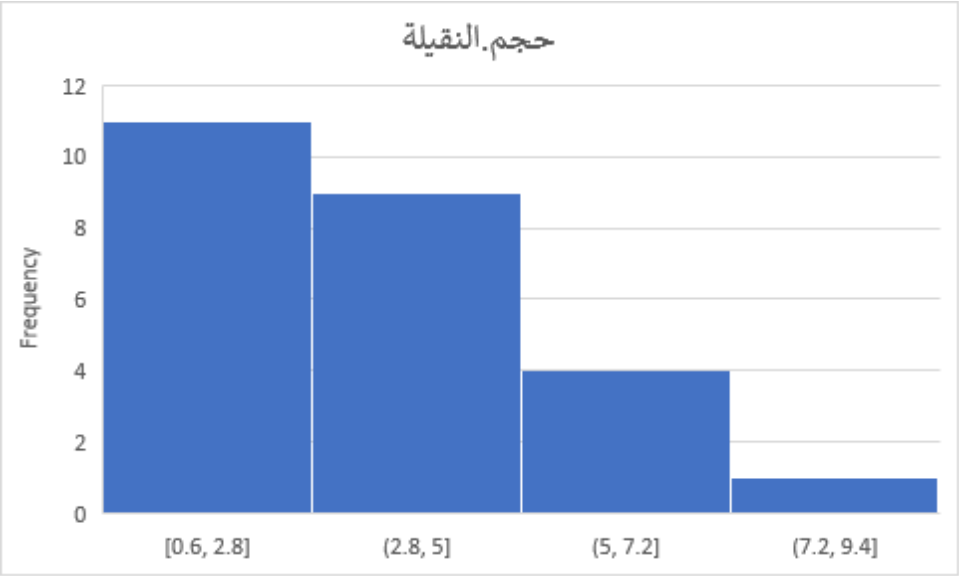
مجموعة RPA I: المتوسط الحسابي لحجم النقيلة 3.02 سم، والانحراف المعياري يساوي ± 1.71.

مجموعة RPA II: المتوسط الحسابي لحجم النقيلة 3.74 سم، والانحراف المعياري يساوي ± 1.81.

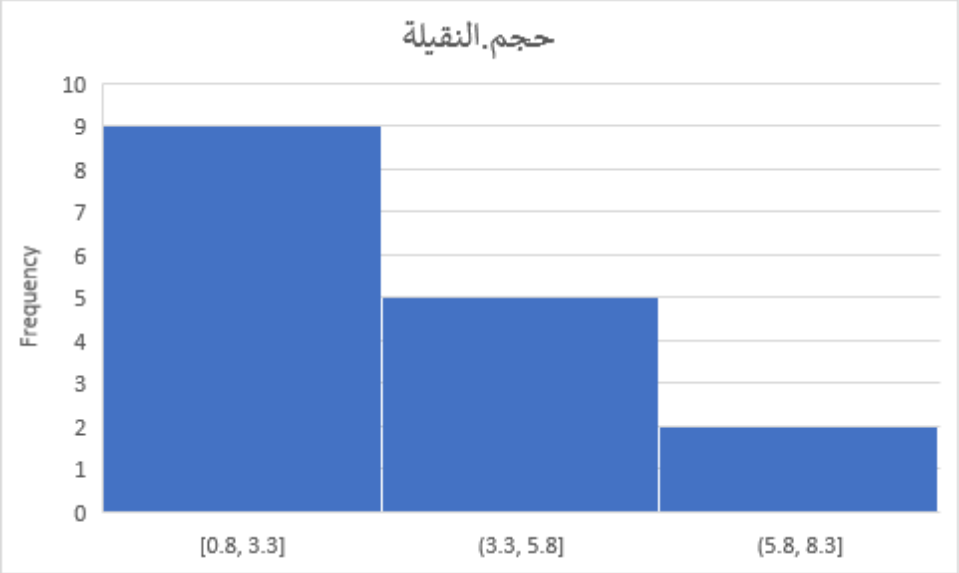
مجموعة RPA III: المتوسط الحسابي لحجم النقيلة 3.36 سم، والانحراف المعياري يساوي ± 1.71.

لدراسة كون التوزع يتبع منحنى التوزع الطبيعي، طبقنا اختبار Shapiro Wilk، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.91 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، التوزع يتبع المنحنى الطبيعي في مرضى الدراسة، وسنستخدم الاختبارات المعلمية Parametric tests لدراسة حجم النقائل.

طبق اختبار Kruskal Walis، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعات، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.79 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، ونستنتج عدم وجود فرق مهم إحصائياً في حجم النقائل بين مجموعات الدراسة.



المخطط 5: المنسج التكراري لتوزع حجم النقائل في مجموعة RPA I



المخطط 6: مخطط المنسج التكراري لتوزع حجم النقائل في مجموعة RPA II

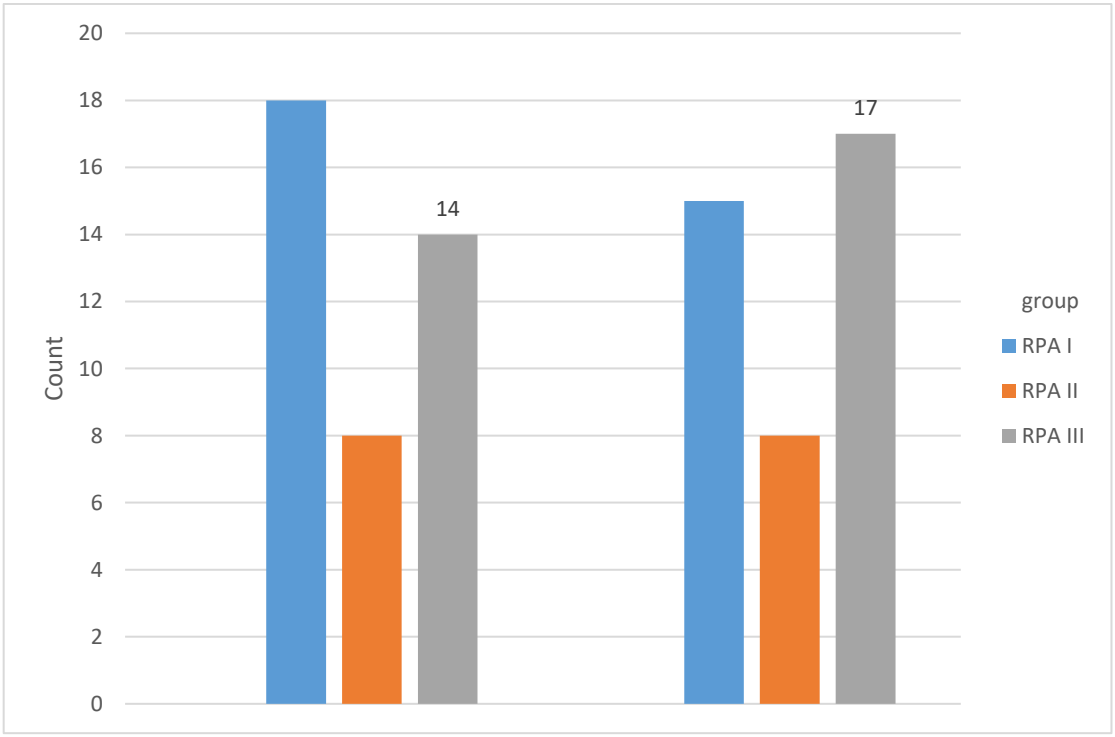
قسنا حجم النقيلة حسب متغير كمي ترتيبي، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة RPA I: 18مريضاً، ما نسبته (54.5%) من مرضى العينة نقائلهم أصغر من 3 سم، و15 مريض، ما نسبته (45.5%) من مرضى العينة نقائلهم لا تقل عن 3 سم.

مجموعة RPA II:8مرضى، ما نسبته (50%) من مرضى العينة نقائلهم أصغر من 3 سم، ومثلهم نقائلهم لا تقل عن 3 سم.

مجموعة RPA III:14مريضاً، ما نسبته (45.5%) من مرضى العينة نقائلهم أصغر من 3 سم، و17 مريض، ما نسبته (54.5%) من مرضى العينة نقائلهم لا تقل عن 3 سم.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعات بالنسبة للتوزع حسب عدد النقائل، طبقنا اختبار Mann Whitney U، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p=0.75؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعات فيما يخص فئة حجم النقيلة.



المخطط 8: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب حجم النقيلة في مجموعات الدراسة

4.4.2 دراسة عدد النقائل:

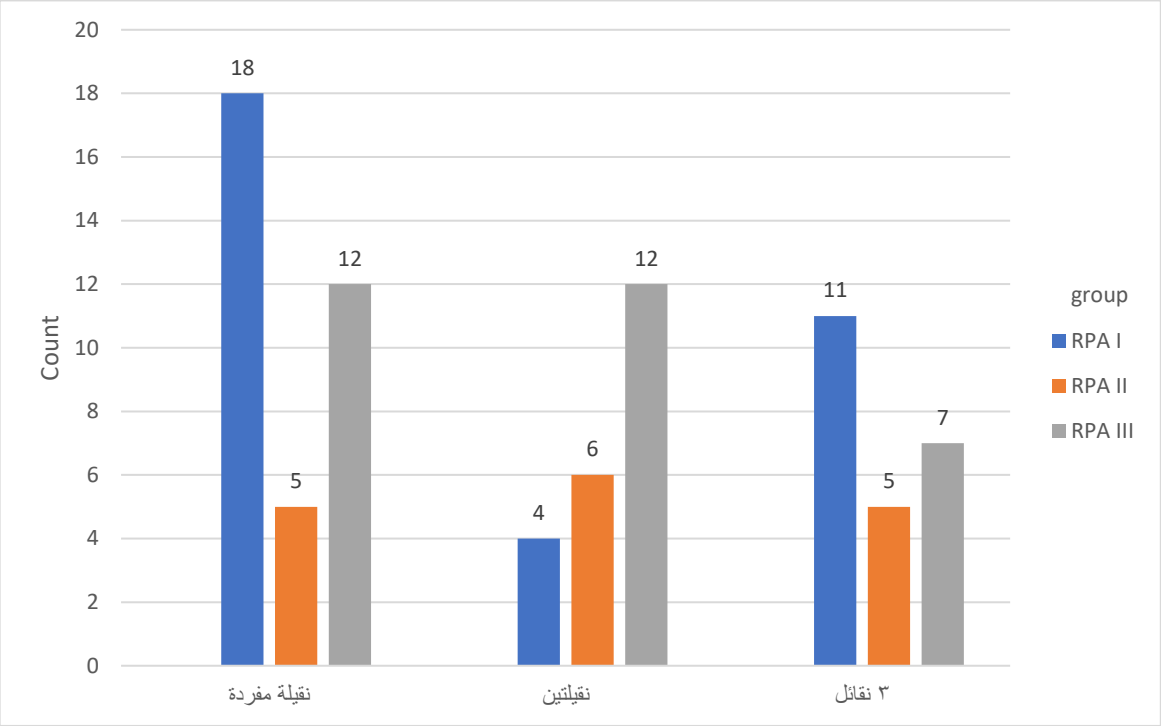
قسنا عدد النقيلة حسب متغير كمي ترتيبي (نقيلة مفردة– نقيلتان– 3 نقائل)، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة RPA I: 18مريضاً، ما نسبته (54.5%) من مرضى العينة لديهم نقيلة واحدة، و4 مرضى، ما نسبته (12.1%) من مرضى العينة لديهم نقيلتان، و11مريضاً، ما نسبته (33.3%) من مرضى العينة لديهم 3 نقائل.

مجموعة RPA II:5مرضى، ما نسبته (31.3%) من مرضى العينة لديهم نقيلة واحدة، و6 مرضى، ما نسبته (37.5%) من مرضى العينة لديهم نقيلتان، و5مرضى، ما نسبته (31.3%) من مرضى العينة لديهم 3 نقائل.

مجموعة RPA III:12مريضاً، ما نسبته (38.7%) من مرضى العينة لديهم نقيلة واحدة، و12 مريض، ما نسبته (38.7%) من مرضى العينة نقيلتان، و7 مرضى، ما نسبته (22.6%) من مرضى العينة لديهم 3 نقائل.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعات بالنسبة للتوزع الجنسي، طبقنا اختبار Kruskal Walis، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <p=0.64؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعات فيما يخص عدد النقائل.



المخطط 9: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب عدد النقائل في مجموعات الدراسة

4.4.3 دراسة موقع الورم البدئي:

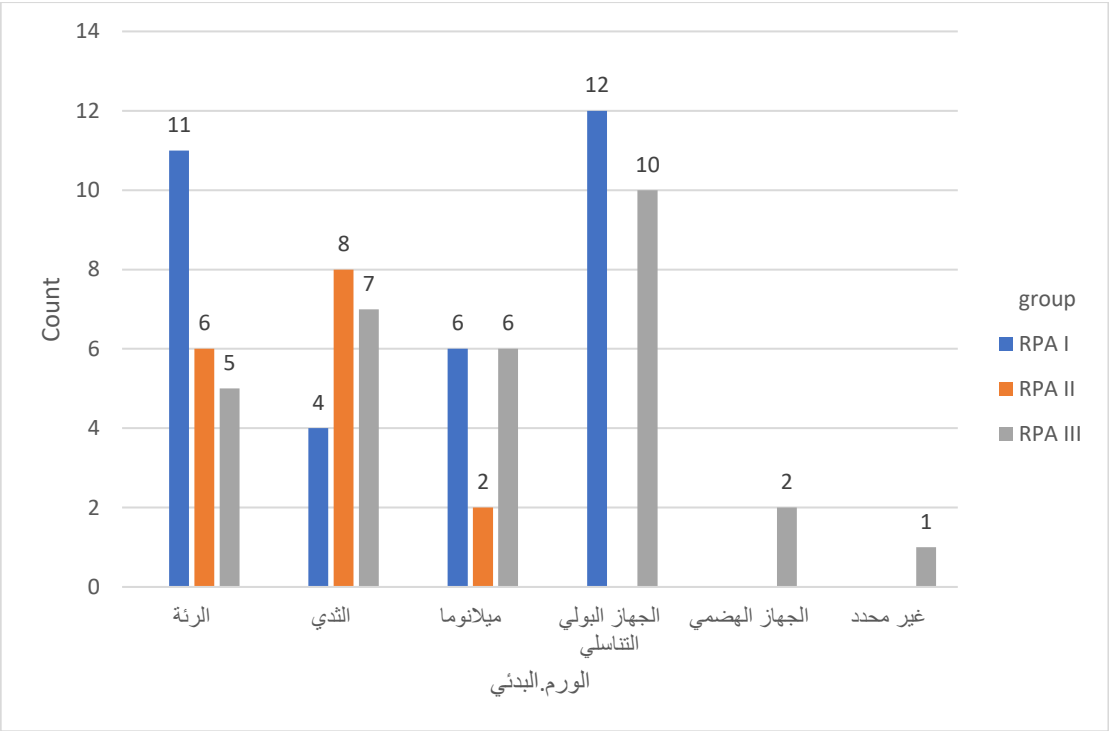
قسنا موقع الورم البدئي حسب متغير اسمي، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة RPA I: 11مريضاً، ما نسبته (33.3%) من مرضى العينة لديهم ورم رئة، و4 مرضى، ما نسبته (12.1%) من مرضى العينة نقائلهم من الثدي، و6مرضى، ما نسبته (18.2%) من مرضى العينة لديهم ورم جلد، و12 مريضاً، ما نسبته (36.4%) من مرضى العينة نقائلهم من الجهاز البولي التناسلي (سرطانة الخلية الكلوية بشكل أساسي).

مجموعة RPA II: 6 مرضى، ما نسبته (37.5%) من مرضى العينة لديهم ورم رئة، و8 مرضى، ما نسبته (50%) من مرضى العينة نقائلهم من الثدي، ومريضين، ما نسبته (12.5%) من مرضى العينة لديهم ورم جلد.

مجموعة RPA III: 5 مرضى، ما نسبته (16.1%) من مرضى العينة لديهم ورم رئة، و7 مرضى، ما نسبته (22.6%) من مرضى العينة نقائلهم من الثدي، و6مرضى، ما نسبته (19.4%) من مرضى العينة لديهم ورم جلد، و10 مريضاً، ما نسبته (32.3%) من مرضى العينة نقائلهم من الجهاز البولي التناسلي، ومريضين، ما نسبته (6.5%) من مرضى العينة لديهم ورم بالجهاز الهضمي (سرطان قولون)، ومريض واحد، ما نسبته (3.2%) من مرضى العينة نقائلهم غير معروفة المصدر.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعات بالنسبة لمصدر النقائل طبقنا اختبار Pearson's Chi square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p=0.07؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعات فيما يخص موقع الورم البدئي.



المخطط 10: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب موقع الورم البدئي في مجموعات الدراسة

4.4.4 دراسة موقع النقيلة ضمن القحف:

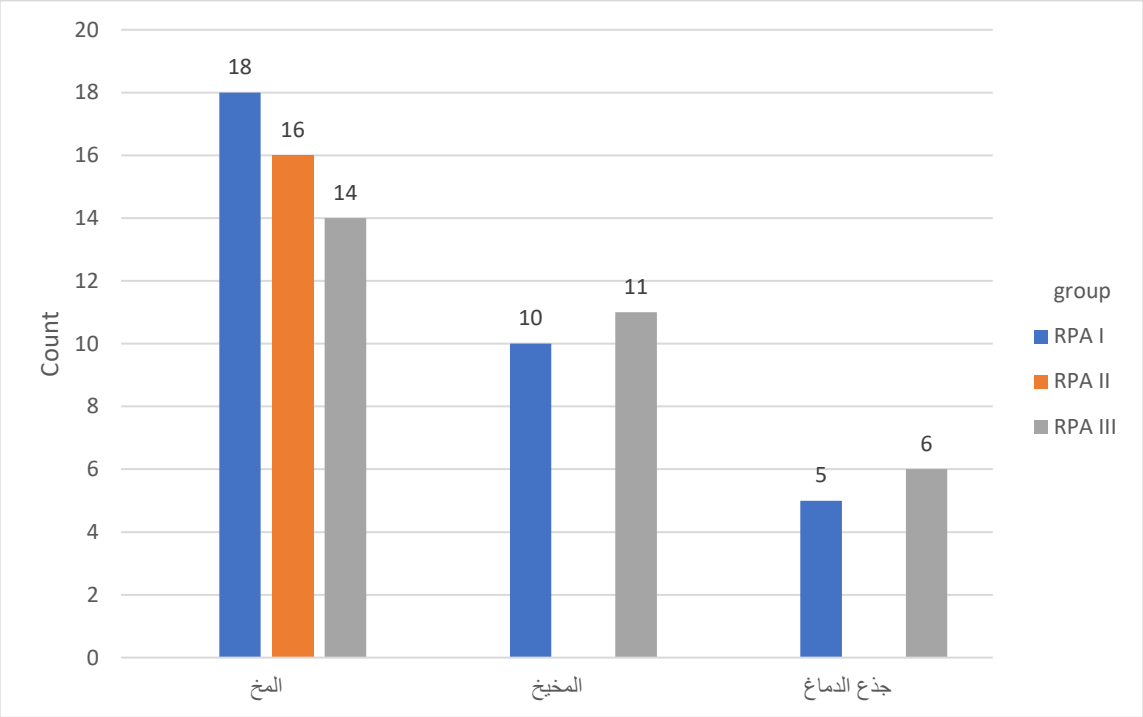
قسنا موقع النقيلة حسب متغير اسمي، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة RPA I: 18مريضاً، ما نسبته (54.5%) من مرضى العينة لديهم نقائل في المخ، و10 مرضى، ما نسبته (30.3%) من مرضى العينة نقائلهم في المخيخ، و5مرضى، ما نسبته (15.2%) من مرضى العينة لديهم نقائل في جذع الدماغ.

مجموعة RPA II:16مريضاً، ما نسبته (100%) من مرضى العينة لديهم نقائل في المخ.

مجموعة RPA III:14مريضاً، ما نسبته (45.5%) من مرضى العينة لديهم نقائل في المخ، و11 مريضاً، ما نسبته (35.5%) من مرضى العينة نقائلهم في المخيخ، و6مرضى، ما نسبته (19.4%) من مرضى العينة لديهم نقائل في جذع الدماغ.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعات بالنسبة لموقع النقائل طبقنا اختبار Pearson's Chi square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p=0.007؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه، نرفض فرضية العدم H0، ونقبل الفرضية البديلة H1، التي تفترض وجود فرق بين المجموعات فيما يخص موقع النقيلة.



المخطط 11: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب موقع النقيلة ضمن القحف في مجموعات الدراسة

4.4.5 دراسة التشريح المرضي:

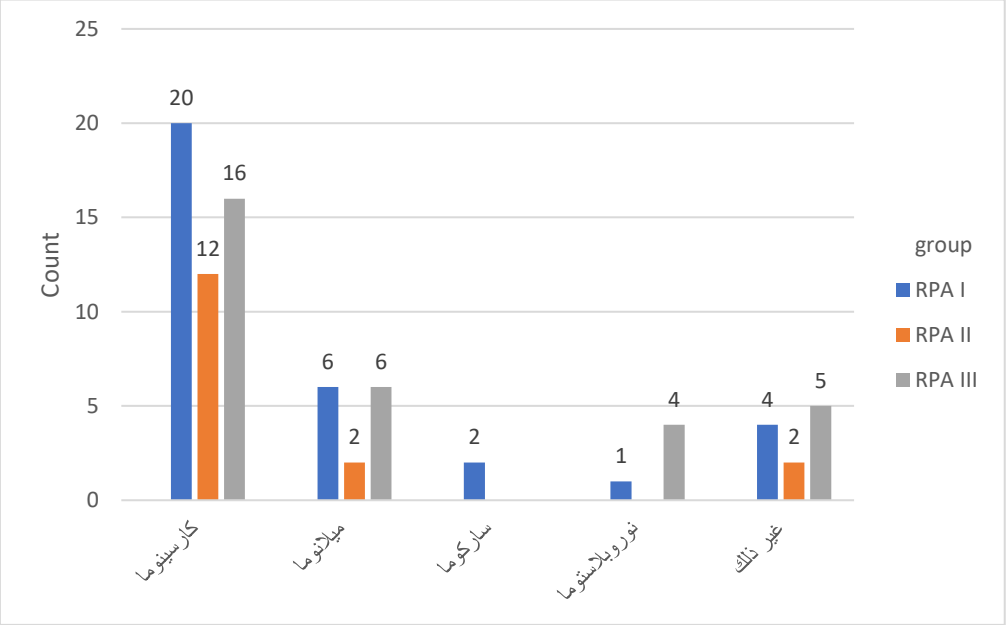
درسنا التشريح المرضي للورم البدئي حسب متغير اسمي، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة RPA I: 20 مريضاً، ما نسبته (60.6%) من مرضى العينة لديهم ورم من نمط كارسينوما، و6 مرضى، ما نسبته (18.2%) من مرضى لديهم ورم بدئي ميلانوما، ومريضين، ما نسبته (6.1%) من مرضى العينة لديهم ساركوما، ومريض واحد، ما نسبته (3%) من مرضى العينة لديه نيوروبلاستوما، و4 مرضى، ما نسبته (12.1%) من مرضى العينة لديهم ورم لم يحدد بالتشريح المرضي البدئي(غير ذلك).

مجموعة RPA II: 12 مريضاً، ما نسبته (75%) من مرضى العينة لديهم ورم من نمط كارسينوما، ومريضين، ما نسبته (12.5%) من مرضى العينة لديهم ميلانوما، ومثلهم لديهم ورم لم يحدد بالتشريح المرضي البدئي (غير ذلك).

مجموعة RPA III: 16 مريضاً، ما نسبته (51.6%) من مرضى العينة لديهم ورم من نمط كارسينوما، و6 مرضى، ما نسبته (19.4%) من مرضى لديهم ورم بدئي ميلانوما، و4 مرضى، ما نسبته (12.9%) من مرضى العينة لديه نيوروبلاستوما، و5 مرضى، ما نسبته (16.1%) من مرضى العينة لديهم ورم لم يحدد بالتشريح المرضي البدئي(غير ذلك).

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعات بالنسبة لمصدر النقائل طبقنا اختبار Pearson's Chi square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p=0.42؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعات فيما يخص موقع الورم البدئي.



المخطط 12: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب التشريح المرضي في مجموعات الدراسة

الجدول 3: توصيف النقائل الدماغية لدى مرضى الدراسة					
		RPA I (33 مريض)	RPA II (16 مريض)	RPA III (31 مريض)	قيمة P
حجم النقيلة (سم)		3.02±*1.71	3.74±*1.81	3.36±*1.71	0.791
المجال		5.20 -0.60	5.73 -0.80	6.04 -1.00	
الإجمالي		3.04±*1.74			
3 سم		18 (%54.5)	8 (%50)	14 (%45.5)	0.752
≤ 3 سم		15 (%45.5)	8 (%50)	17 (%54.5)	
عدد النقائل (عدد المرضى%)	**نقيلة**	18 (%54.5)	5 (%31.3)	12 (%38.7)	0.643
	نقيلتان	4 (%12.1)	6 (%37.5)	12 (%38.7)	
	3 نقائل	11 (%33.3)	5 (%31.3)	7 (%22.6)	
الإجمالي		نقيلة33 (41.3%)، نقيلتان16 (20%)، 31 نقائل (38.3%)			
موقع الورم البدئي (عدد المرضى%)	**الرئة**	11 (%33.3)	6 (%37.5)	5 (%16.1)	0.072
	الثدي	4 (%12.1)	8 (%50)	7 (%22.6)	
	ورم جلد	6 (%18.2)	2 (%12.5)	6 (%19.4)	
	الجهاز البولي التناسلي	12 (%36.4)	0	10 (%32.3)	
	الجهاز الهضمي	0	0	2 (%6.5)	
	غير محدد	0	0	1 (%3.2)	
مكان النقيلة	المخ	18 (%54.5)	16 (%100)	14 (%45.5)	0.0072
	المخيخ	10	0	11 (%35.5)	

		(%30.3)			
	جذع الدماغ	(%15.2) 5	0	(%19.4) 6	
التشريح المرضي	كارسينوما	20 (%60.6)	(%75) 12	(%51.6) 16	0.202
	ميلانوما	(%18.2) 6	(%12.5) 2	(%19.4) 6	
	ساركوما	(%6.1) 2	0	0	
	نيوروبلاستوما	(%3) 1	0	(%12.9) 4	
	غير ذلك	(%12.1) 4	(%12.5) 2	(%16.1) 5	

1: حسب اختبار Kruskal Walis

2: حسب اختبار Chi-square

3: حسب اختبار Mann Whitney U

5.4 العلاجات اللاحقة التالية للجراحة النقائل الدماغية و متوسط البقيا لدى مرضى الدراسة:

5.4.1 العلاجات التالية للجراحة:

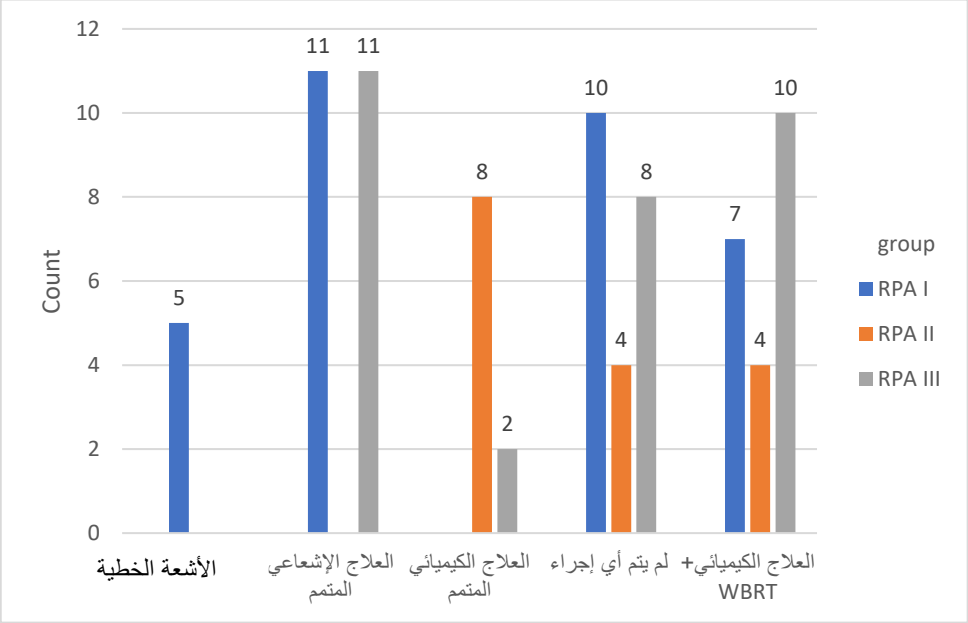
درسنا العلاجات التالية للجراحة، في حال الحاجة لها، حسب متغير اسمي، ووجدنا النتائج التالية:

مجموعة RPA I: 10 مرضى، ما نسبته (30.3%) من مرضى العينة لم يحتاجوا لتداخلات إضافية، و5 مرضى، ما نسبته (15.2%) من المرضى احتاجوا أشعة خطية، و11 مريض، ما نسبته (33.3%) من مرضى العينة احتاجوا لعلاج شعاعي متمم، و7 مرضى، ما نسبته (21.2%) من مرضى العينة احتاجوا لعلاج كيماوي+ WBRT.

مجموعة RPA II: 4 مرضى، ما نسبته (25%) من مرضى العينة لم يحتاجوا لتداخلات إضافية، و8 مرضى، ما نسبته (50%) من مرضى العينة احتاجوا لعلاج كيماوي متمم، و4 مرضى، ما نسبته (25%) من مرضى العينة احتاجوا لعلاج كيماوي+ WBRT.

مجموعة RPA III:8مرضى، ما نسبته (25.8%) من مرضى العينة لم يحتاجوا لتداخلات إضافية، و11 مريض، ما نسبته (35.5%) من مرضى العينة احتاجوا لعلاج شعاعي متمم، ومريضين، ما نسبته (6.5) احتاجوا لعلاج كيماوي متمم، و10 مرضى، ما نسبته (32.3%) من مرضى العينة احتاجوا لعلاج كيماوي+ WBRT.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعات بالنسبة لمصدر النقائل طبقنا اختبار Pearson's Chi square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p=0.000، وأصغر حتى من 0.001؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه، نرفض فرضية العدم H0، ونقبل الفرضية البديلة H1، التي تفترض وجود فرق بين المجموعات فيما يخص الحاجة للعلاجات التالية للجراحة.



المخطط 13: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب العلاجات التالية للجراحة في مجموعات الدراسة

5.4.2 الوفيات التالية للجراحة:

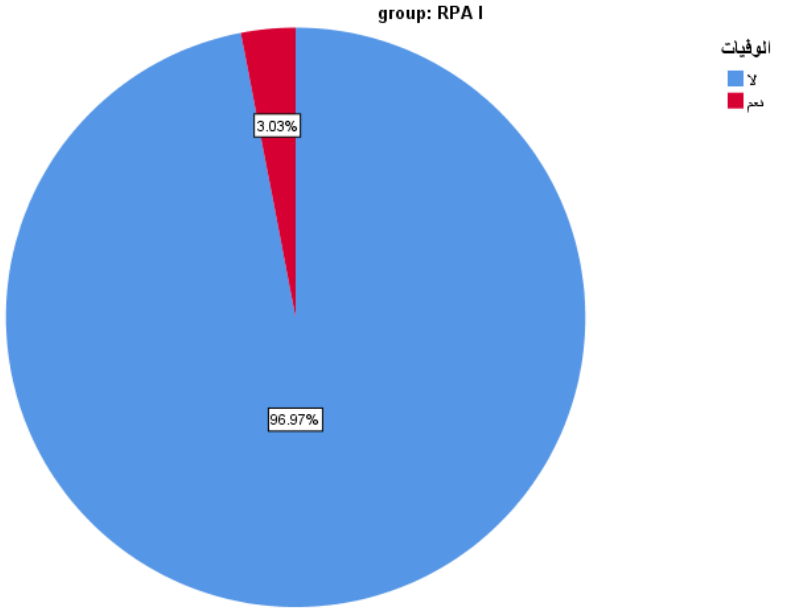
قسنا حدوث الوفاة في أي نقطة زمنية بعد الجراحة حسب متغير اسمي ثنائي (نعم/ لا)، وجدنا النتائج التالية:

مجموعة RPA I: مريض واحد، ما نسبته (3%) من مرضى العينة توفي نتيجة مضاعفات إنتانية رئوية من ورم الرئة البدئي.

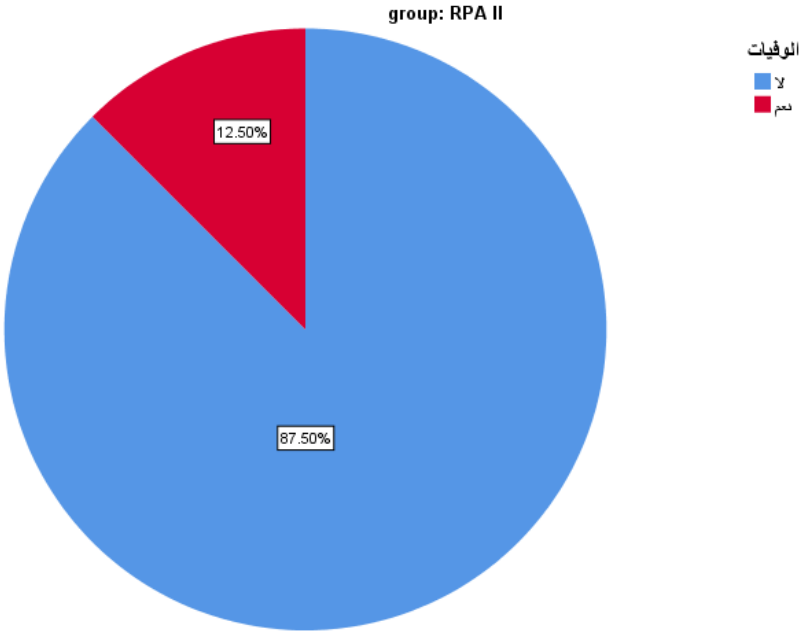
مجموعة RPA II: مريضان، ما نسبته (12.5%) من مرضى العينة توفوا، أحدهما نتيجة اختلاطات نزفية تالية للجراحة، وآخر توفي بعد 5 أشهر نتيجة نقائل منتشرة خارج الدماغ.

مجموعة RPA III:4 مرضى، ما نسبته (12.9%) من مرضى العينة توفوا: اثنان بسبب قصور متعدد الأعضاء بعد عدة أشهر من الجراحة، وواحد بسبب ذات رئة مشفوية تالية للجراحة انتهت بصدمة إنتانية، وواحد بسبب الانتشار الورمي.

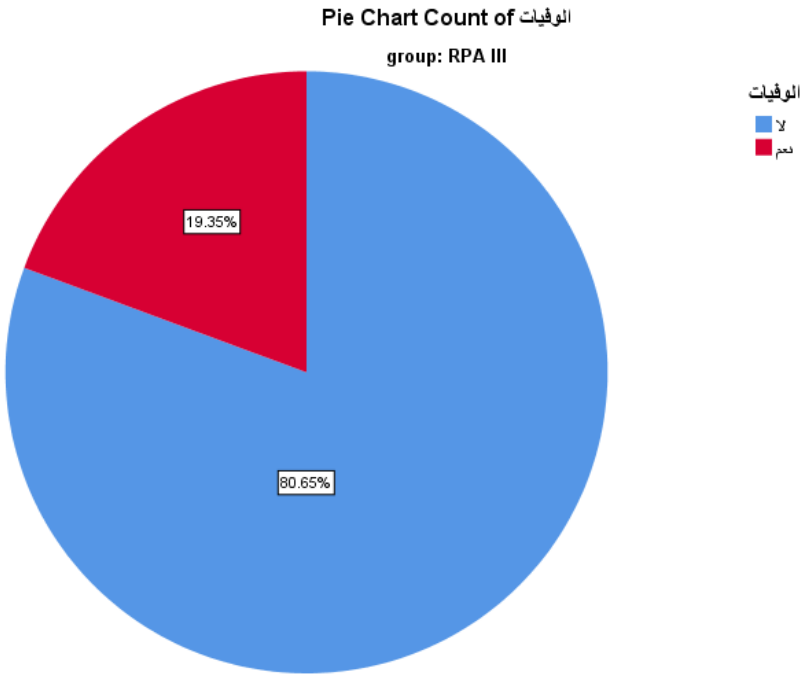
لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعات بالنسبة للوفيات طبقنا اختبار Pearson's Chi square، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة $p=0.31 > 0.05$؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نقبل فرضية العدم H0، التي تفترض عدم وجود فرق بين المجموعات فيما يخص الوفيات بعد الجراحة.



المخطط 14: مخطط الفطيرة لتوزع الوفيات التالية للجراحة في مجموعة RPA I



المخطط 15: مخطط الفطيرة لتوزع الوفيات التالية للجراحة في مجموعة RPA II



المخطط 16: مخطط الفطيرة لتوزع الوفيات التالية للجراحة في مجموعة RPA III

5.4.3 دراسة متوسط البقيا بعد الجراحة:

قسنا متوسط البقيا بعد الجراحة بالشهر، حسب متغير كمي مستمر، ووجدنا النتائج التالية:

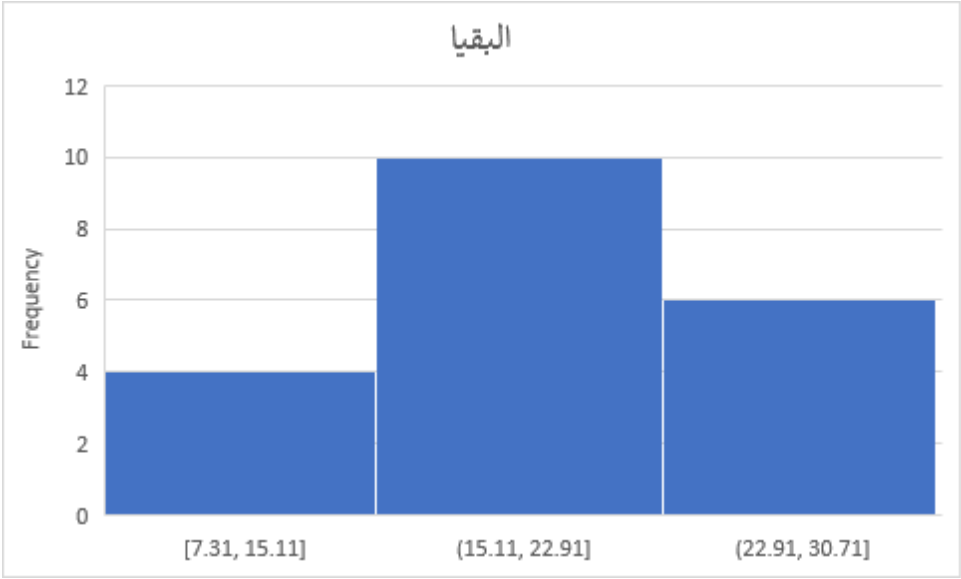
مجموعة RPA I: المتوسط الحسابي للبقيا 20.51 شهر، والانحراف المعياري يساوي ± 5.12.

مجموعة RPA II: المتوسط الحسابي للبقيا16.00 شهر، والانحراف المعياري يساوي ± 7.51.

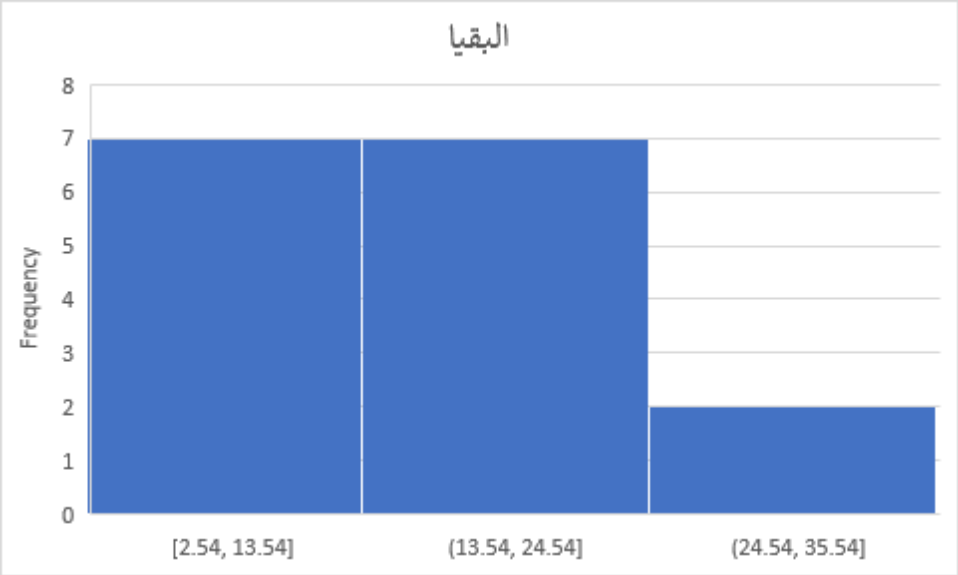
مجموعة RPA III: المتوسط الحسابي للبقيا 9.67 شهر، والانحراف المعياري يساوي ± 5.47.

لدراسة كون التوزع يتبع منحنى التوزع الطبيعي، طبقنا اختبار Shapiro Wilk، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.75 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، التوزع يتبع المنحنى الطبيعي في مرضى الدراسة، وسنستخدم الاختبارات المعلمية Parametric tests لدراسة البقيا.

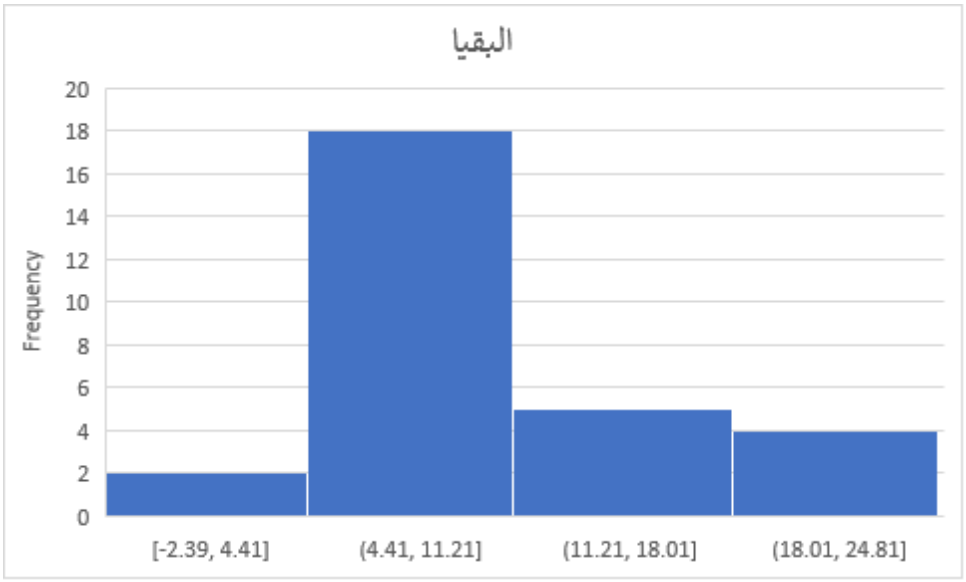
طبق اختبار Kruskal Walis، لدراسة وجود فرق مهم إحصائياً بين المجموعات، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 <0.018 =p؛ أي قيمة غير مهمة إحصائياً، وعليه، نرفض فرضية العدم H0، ونقبل الفرضية البديلة H1ونستنتج وجود فرق مهم إحصائياً في متوسط البقيا بعد الجراحة بين مجموعات الدراسة.



المخطط 17: مخطط المنسج التكراري لتوزع متوسط البقيا بعد الجراحة في مجموعة RPA I



المخطط 18: مخطط المنسج التكراري لتوزع متوسط البقيا بعد الجراحة في مجموعة RPA II



المخطط 19: مخطط المنسج التكراري لتوزع متوسط البقيا بعد الجراحة في مجموعة RPA III

قسنا متوسط البقيا بعد الجراحة حسب متغير كمي ترتيبي، ووجدنا النتائج التالية:

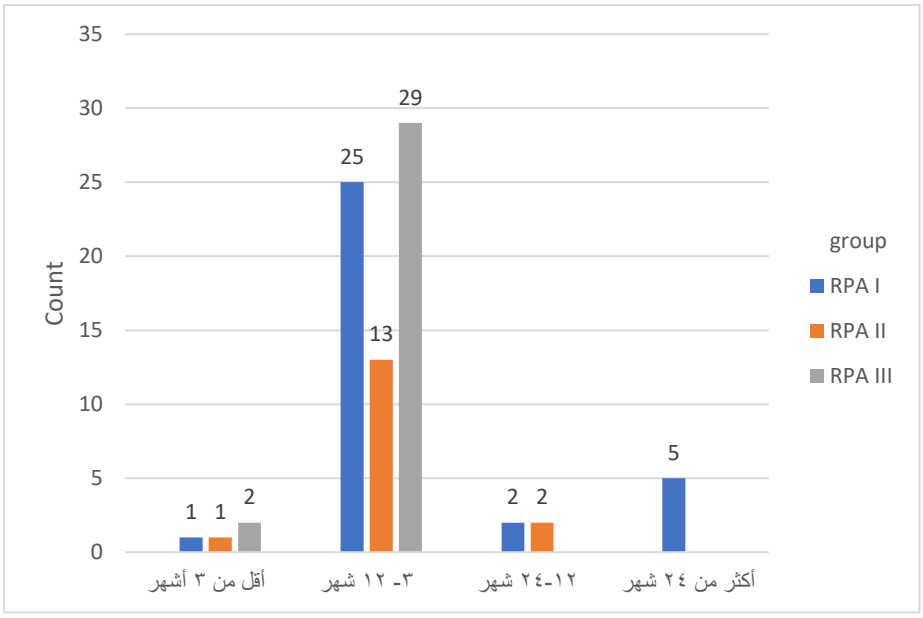
مجموعة RPA I: مريض واحد، ما نسبته (3%) من مرضى العينة لديهم بقيا تقل عن 3 أشهر، و25 مريض، ما نسبته (75.8%) من مرضى العينة لديهم بقيا بين 3– 12 شهراً،

ومريضين، ما نسبته (6.1%)لديهم بقيا بين 12– 24 شهراً، و5مرضى، ما نسبته (15.2%) لديهم بقيا أكثر من 24 شهراً.

مجموعة RPA II: مريض واحد، ما نسبته (6.3%) من مرضى العينة لديهم بقيا تقل عن 3 أشهر، و13 مريض، ما نسبته (81.3%) من مرضى العينة لديهم بقيا بين 3– 12 شهراً، ومريضين، ما نسبته (12.5%)لديهم بقيا بين 12– 24 شهراً.

مجموعة RPA III: مريضين، ما نسبته (6.5%) من مرضى العينة لديهم بقيا تقل عن 3 أشهر، و29 مريض، ما نسبته (93.5%) من مرضى العينة لديهم بقيا بين 3– 12 شهراً.

لدراسة وجود فروق إحصائية بين المجموعات بالنسبة للتوزع الفئوي للبقيا، طبقنا اختبار Mann Whitney U، ووجدنا أن قيمة مستوى الدلالة 0.05 >p=0.04؛ أي قيمة مهمة إحصائياً، وعليه، نرفض فرضية العدم H0، ونقبل الفرضية البديلة H1التي تفترض وجود فرق بين المجموعات فيما يخص فئة فترة متوسط البقيا.



المخطط 20: مخطط الأعمدة البسيط لتوزع المرضى حسب متوسط البقيا بعد الجراحة في مجموعات الدراسة

الجدول 4: العلاجات اللاحقة التالية للجراحة للنقائل الدماغية و متوسط البقيا لدى مرضى الدراسة					
		RPA I (33 مريض)	RPA II (16 مريض)	RPA III (31 مريض)	قيمة P
البقيا(شهر)		20.51 ±*5.12	16.00 ±*7.51	9.67 ±*5.47	0.018[1]
المجال		27.63 -7.31	27.42 -2.54	23.86 -1.39	
الإجمالي		14.5 ±*7.60			
أقل من 3 أشهراً		(%3) 1	(%6.3) 1	(%6.5) 2	0.04[2]
3- 12 شهراً		(%75.8) 25	(%81.3) 13	(%93.5) 29	
12- 24 شهراً		(%6.1) 2	(%12.5) 2	0	
أكثر من 24 شهراً		(%15.2) 5	0	0	
الوفيات	نعم	(%3) 1	(%12.5) 2	(%12.9) 4	0.31[3]
	لا	(%97) 32	(%87.5) 14	(%87) 27	
الإجمالي		وفيات إجمالية 7 (%8.8)			
العلاجات التالية للجراحة (عدد المرضى%)	لا شيء	10 (%30.3)	4 (%25)	(%25.8) 8	0.000[3]
	الجراحة التصويبية	(%15.2) 5	0	0	
	العلاج الشعاعي	11 (%33.3)	0	(%35.5) 11	
	العلاج الكيماوي	0	8 (%50)	(%6.5) 2	
	العلاج الكيماوي+ WBRT	(%21.2) 7	4 (%25)	(%32.3) 10	
الإجمالي		لا شيء 22 (%27.5)، الأشعة الخطية 5 (%6.3)، العلاج الشعاعي 22 (%27.5)، الكيماوي10 (%12.5)، الكيماوي+ WBRT 21 (%26.3)			

1: حسب اختبار Kruskal Walis

2: حسب اختبار Mann Whitney U

3: حسب اختبار Chi-square

*: الأرقام معبر عنها (المتوسط ± الانحراف المعياري)

6.4 دراسة العلاقة الارتباطية بين المشعرات المدورسة و متوسط البقيا بعد الجراحة:

اختبرنا وجود علاقة ارتباطية بين متوسط البقيا، والمشعرات المدروسة، وهي: عدد النقائل وموقعها، وموقع الورم البدئي والتشريح المرضي، والعلاجات المتممة، وذلك باختبار التحوف اللوجستي الاسمي المتعدد Multinominal logistic regression وكانت النتيجة كما هو موضح بالجدول التالي:

الجدول 5: دراسة نتائج اختبار التحوف اللوجستي بين المشعرات المدورسة و متوسط البقيا بعد الجراحة

	B	SE	Wald	OR	P Value
عدد النقائل	0.016-	0.029	2.301	5.016	*0.000
موقع النقائل	0.855-	0.619	1.906	3.35	0.04
موقع الورم البدئي	0.291-	0.487	0.358	1.33	0.55
التشريح المرضي	0.631	0.333	3.594	1.88	0.06
العلاجات المتممة	0.650-	2.170	14.660	2.52	*0.000

*: <.001

باستقراء هذا الجدول، نلحظ أن العوامل ذات الارتباط بمتوسط البقيا بصورة مهمة إحصائياً، هي عدد النقائل الأكبر من 3 نقائل (p=0.000) بنسبة أرجحية OR=5.016، وموقع النقيلة بالمخ (p=0. 04)بنسبة أرجحية OR=3.35، والحاجة للعلاجات المتمة (p=0.000) بنسبة أرجحية OR=2.52.

5. مناقشة النتائج:

بالعودة إلى عينة الدراسة التي شملت 80 مريضاً، توزعوا وفق تصنيف RPA بالصورة التالية (RPA I لدى 33 مريض، و RPA II لدى 16 مريض، وRPA III لدى 31 مريضاً)، أثبتنا في بداية الدراسة تجانس العينة من ناحية العمر، حيث كان معظم مرضى الدراسة بعمر يفوق الخمسين عاماً، والجنس، مع غلبة طفيفة للذكور في مجموعات الدراسة، وبالتالي صلاحية العينة للمقارنة، دون رد النتائج لاحقاً لفروقات جنسية، أو عمرية.

بمقارنة المجموعات الثلاث وجدنا النتائج التالية:

- **لم يلحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة من ناحية حجم النقائل، أو عددها، رغم وجود زيادة بالحجم والعدد بالانتقال من تصنيف RPA I إلى RPA III.**
- لم يلحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة من ناحية موقع الورم البدئي، مع ملاحظة كون الورم الرئوي، ثم، ورم الثدي، ثم الميلانوما هي الأشيع على الترتيب، وهذا ليس بمستغرب، فهو شيوع الأورام المتعارف عليه.
- لوحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة من ناحية مكان النقيلة، مع كون المخ هو المكان الأشيع للنقائل.
- لم يلحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة من ناحية التشريح المرضي للورم النقيلي، مع كون الكارسينوما (خصوصاً ورم الرئة صغير الخلايا والورم القنيوي بالثدي) هي الأشيع، ثم، ميلانوما الجلد، ثم الأورام غير المعرفة بالتشريح المرضي هي الأشيع على الترتيب، وهذا ليس بمستغرب، فهو شيوع البنية النسيجية المتعارف عليه.

- لوحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة من ناحية متوسط البقيا بعد الجراحة، مع كون المرضى ضمن تصنيف RPA I يتمتعون بأطول بقيا بعد الجراحة، وبالمقابل مرضى RPA III لديهم أقل بقية.
- بالمجمل، كانت البقيا بين 3 و12 شهراً هي الأكثر تواتراً.
- أما بالنسبة للوفيات، لم يلحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة، مع كون إجمالي الوفيات 7 مرضى (8.8%)، أي؛ لم يكن هناك نسبة وفيات عالية بعد الجراحة.
- لوحظ فرق ذو أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة من ناحية العلاجات التالية للجراحة، إذ احتاج ثلث المرضى تقريباً في مجموعة RPA I للعلاج الشعاعي المتمم، ونسبة مماثلة لم تحتج لأي علاج، ونسبة أقل من المرضى احتاجوا الأشعة الخطية، والعلاج الكيماوي المتمم+ WBRT، 15% و20%، على التوالي. احتاج نصف المرضى تقريباً في مجموعة RPA II للعلاج الكيماوي المتمم، وربع المرضى خضعوا للعلاج الكيماوي المتمم+ WBRT، أو لا شيء. بالمقابل، احتاج أكثر من ثلث المرضى في مجموعة RPA III للعلاج الشعاعي المتمم، أو للعلاج الكيماوي المتمم+ WBRT، وحوالي ربع المرضى لم يحتاجوا أي علاج متمم.
- بإلقاء نظرة على كامل عينة الدراسة، يلحظ أن النسبة الأكبر من المرضى لم يحتاجوا أي علاج متمم بعد الجراحة، أو احتاجوا للعلاج الشعاعي المتمم، يليه العلاج الكيماوي المتمم+ WBRT.
- أظهر اختبار التحوف اللوجستي، والذي يقيم التأثير الحقيقي للمشعرات التنبؤية بمتوسط البقيا، وقوة العلاقة الارتباطية إن وجدت، أن عدد النقائل لأكبر من 3 نقائل يزيد أرجحية تناقص متوسط البقيا (علاقة ارتباط عكسية)، بخمسة أضعاف، وموقع النقيلة بالمخ بمقدار ثلاثة اضعاف، والحاجة للعلاجات المتمة بمقدار الضعفين.

6.المقارنة مع الدراسات العالمية:

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Timothy R. Smithوزملاؤه(88)
مكان وزمان الدراسة	سوريا	الولايات المتحدة الأمريكية 2014
المجلة		Journal of Neurosurgery
تصميم الدراسة	دراسة حشدية تراجعية	دراسة حشدية تراجعية
عدد المرضى	80 مريضاً، توزعوا وفق تصنيف RPA بالصورة التالية (RPA I لدى 33 مريض، و RPA II لدى 16 مريض، وRPA III لدى 31 مريضاً)	150 مريضاً
مدة الدراسة	5 سنوات	8 سنوات
عمر المرضى وجنسهم	55.63± 6.42 سنة، 42 ذكر (52.5%)، 38 أنثى (47.5%)	46.2± 11.3 سنة، 56 ذكر (38.3%)، 94 أنثى (62.7%)
هدف الدراسة	تقييم النتائج الجراحية لاستئصال النقائل الدماغية المفردة والمتعددة، وتحديد المؤشرات التنبؤية التي تحدد نجاح التدبير الجراحي، والنتائج المتعلقة به، و متوسط البقيا بعد الجراحة، والعلاجات المتممة المطلوبة.	تقييم متوسط البقيا لدى المرضى الذين يعانون من النقائل الدماغية المفردة والمتعددة الذين خضعوا لعملية جراحية وجراحة إشعاعية تجسيمية مساعدة (SRS).
أهم النتائج	– وجد لدى مرضى الدراسة 33 نقيلة (41.3%)، نقيلتان 16 (20%)، 31 ثلاث نقائل (38.3%). – شملت الأورام الأولية سرطان الرئة (27.5٪)، وسرطان الثدي (23.8٪)، وسرطان الجلد (17.5٪)، وسرطان الجهاز البولي التناسلي (27.5٪)، وسرطان الجهاز الهضمي (2.5٪)، وغير ذلك (1.3%). – كانت البقيا وسطياً (14.5± 7.60 شهراً)،ووجد أن العوامل ذات الارتباط بمتوسط البقيا، هي عدد النقائل الأكبر من	– كان متوسط (± انحراف معياري) لعدد الآفات داخل الدماغ لكل مريض 2.5 ± 2.3. – شملت الأورام الأولية سرطان الرئة (43.3٪)، وسرطان الثدي (21.3٪)، وسرطان الجلد (10.0٪)، وسرطان الخلايا الكلوية (6.7٪)، وسرطان القولون (6.7٪). – كان متوسط البقيا لمدة عام واحد للمرضى 52٪، (13.2 ± 1.9 شهراً)، وكان معدل السيطرة الموضعية لمدة سنة 77 ٪. لم يكن هناك فرق في متوسط البقيا بين المرضى الذين يعانون من آفة واحدة وأولئك الذين يعانون من آفات متعددة (p = 0.319).

	3 نقائل (p=0.000) بنسبة أرجحية OR=5.016، وموقع النقيلة بالمخ (p=0. 04) بنسبة أرجحية OR=3.35، والحاجة للعلاجات المتممة (p=0.000) بنسبة أرجحية OR=2.52. – حصلت الوفيات لدى 7 مرضى (8.8%)، مع تعدد الأسباب (الإنتان– النزف– القصور متعدد الأعضاء– التقدم الجهازي).	– كان لدى المرضى الذين يعانون من سرطان الثدي أكبر متوسط إجمالي للبقيا (22.9 ± 6.2 شهراً)؛ كان لدى المرضى الذين يعانون من سرطان القولون والمستقيم أقصر متوسط إجمالي للبقيا (5.3 ± 1.8 شهراً). – كان السبب الأكثر شيوعا للوفاة هو التقدم الجهازي (79٪).

وجه المقارنة	دراستنا	دراسة Manuela Carolوزملاؤها (89)
مكان وزمان الدراسة	سوريا	إيطاليا 2017
المجلة		ISRN Surgery
تصميم الدراسة	دراسة حشدية تراجعية	سلسلة مراجعة
عدد المرضى	80 مريضاً، توزعوا وفق تصنيف RPA بالصورة التالية (I RPA لدى 33 مريض، و PRA II لدى 16 مريض، وIII RPAلدى 31 مريضاً)	204 مريضاً توزعوا وفق تصنيف RPA بالصورة التالية (I RPA لدى 91 مريض، و II RPA لدى 50 مريض، وIII RPAلدى 63 مريضاً)
مدة الدراسة	5 سنوات	10 سنوات
عمر المرضى وجنسهم	55.63± 6.42 سنة، 42 ذكر (52.5%)، 38 أنثى (47.5%)	كان متوسط أعمار المرضى عند تشخيص النقائل في الدماغ 59.7 ± 6.42 سنة (المجال 24– 85 سنة)،128 ذكر (56%)، 76 أنثى (44%)
هدف الدراسة	تقييم النتائج الجراحية لاستئصال النقائل الدماغية المفردة والمتعددة، وتحديد المؤشرات التنبؤية التي تحدد نجاح التدبير الجراحي، والنتائج المتعلقة به، و متوسط البقيا بعد الجراحة، والعلاجات المتممة المطلوبة.	تقييم النتائج الجراحية لاستئصال النقائل الدماغية المفردة والمتعددة، وتحديد المؤشرات التنبؤية التي تحدد نجاح التدبير الجراحي، والنتائج المتعلقة به، و متوسط البقيا بعد الجراحة، والعلاجات المتممة المطلوبة.
أهم النتائج	– وجد لدى مرضى الدراسة 33 نقيلة (41.3%)، نقيلتان 16 (20%)، 31 نقائل (38.3%). – شملت الأورام الأولية سرطان الرئة	– 28 مريضاً كان لديهم أكثر من نقيلة. – شملت الأورام الأولية سرطان الرئة (99 مريض)، وسرطان الكلية (22 مريض)، وسرطان القولون (16 مريض)،والميلانوما (14 مريض)،

	(27.5٪)، وسرطان الثدي (23.8٪)، وسرطان الجلد (17.5٪)، وسرطان الجهاز البولي التناسلي (27.5٪)، وسرطان الجهاز الهضمي (2.5٪)، وغير ذلك (1.3%). – لم يكن هناك حجة لعلاج متمم لدى 22 (27.5%)،الجراحة التصويبية 5 (6.3%)، والعلاج الشعاعي 22 (27.5%)، والكيماوي 10 (12.5%)،والكيماوي+ 21WBRT (26.3%). – مجموعة RPA I: المتوسط الحسابي للبقيا 20.51 شهر ± 5.12. – مجموعة RPA II: المتوسط الحسابي للبقيا 16.00 شهر ± 7.51. – مجموعة RPA III: المتوسط الحسابي للبقيا 9.67 شهر ± 5.47. – حصلت الوفيات لدى 7 مرضى (8.8%).	وسرطان الثدي (12 مريض)، وغير محددة المصدر لدى 34 مريضاً (16.7%). – لم يكن هناك حجة لعلاج متمم لدى (45 مريض)، الجراحة التصويبية (13 مريض)، والعلاج الشعاعي (45 مريض)،والكيماوي (19 مريض)،والكيماوي+ WBRT (82 مريض). – مجموعة RPA I: المتوسط الحسابي للبقيا 19.71 شهراً. – مجموعة RPA II: المتوسط الحسابي للبقيا 16.4 شهراً. – مجموعة RPA III: المتوسط الحسابي للبقيا 10.27شهراً. – حصلت الوفيات بمعدل أقل من 2%.

7. الخلاصة:

تشير نتائج دراستنا إلى أن العلاج الجراحي الاستئصالي للنقائل الدماغية خيار علاجي فاعل للسيطرة على النقائل الدماغية المعزولة لدى مرضى الأورام، فهو قادر على السيطرة على الورم النقيلي، فضلاً عن تقديم خزعة نسيجية للتشخيص التشريحي المرضي، وتحسين الإنذار، عن طريق تحسين البقيا وتقليل الوفيات.

وبحسب نتائجنا، فإن الدرجة الأعلى على تصنيف RPA ترتبط بإنذار أسوأ، كما أن العوامل ذات الارتباط بمتوسط البقيا هي عدد النقائل الأكبر من 3 نقائل، وموقع النقيلة بالمخ، والحاجة للعلاجات المتممة بعد الجراحة.

8. المحددات:

1. حجم العينة الصغير نسبياً، وتصميم الدراسة الحشدي القهقري.

2. تغاير مشعرات المراقبة وتقييم جودة العمل الجراحي بين الدراسات، واختلاف التكنيك الجراحي.

3.فترة المتابعة التي قد لا تكون كافية لكشف كل حالات الاختلاطات والوفيات.

4. كون تصنيف RPA المعتمد في تقييم جودة العمل الجراحي لا يأخذ بالاعتبار جميع المشعرات ذات القيمة التنبؤية بإنذار النقائل.

9. التوصيات:

1. نوصي بإجراء التداخل الجراحي كخيار علاجي شافي أو تلطيفي لدى مرضى النقائل الدماغية المعزولة، ضمن شروط محددة، واعتباره خياراً علاجياً قادراً على تحسين الإنذار الورمي.

2. نوصي بمزيد من الدراسات، متعددة المراكز، من نمط التجارب السريرية المقارنة ثنائية التعمية، بهدف تحديد المشعرات التبؤية بنجاح التداخل الجراحي، وأفضل تكنيك جراحة لكل حالة، فضلاً عن ضرورة إيجاد مقاييس موضوعية لتقييم جودة النتائج الجراحية، والاختلاطات، ومتوسط البقيا، والإنذار.

المراجع :

1. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. Journal of neuro-oncology. 2009;92:275-82.
2. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, et al. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2010;96(1):33-43.
3. Mahajan A, Ahmed S, McAleer MF, Weinberg JS, Li J, Brown P, et al. Post-operative stereotactic radiosurgeryversus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(8):1040-8.
4. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(2):510-4.
5. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol. 2011;29(2):134-41.
6. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(11):1037-44.
7. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al .Brain metastases. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):5.
8. González L, Castro S, Villa E, Zomosa G. Surgical resection versus stereotactic radiosurgery on local recurrence and survival for patients with a single brain metastasis: a systematic review and meta-analysis. Br J Neurosurg. 2021;35(6):703-13.
9. Fuentes R, Osorio D, Expósito Hernandez J, Simancas-Racines D, Martinez-Zapata MJ, Bonfill Cosp X. Surgery versus stereotactic radiotherapy for people with single or solitary brain metastasis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8(8):Cd012086.
10. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. Curr Oncol Rep. 2012;14(1):48-54.

11. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. Jama. 1998;280(17):1485-9.
12. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. N Engl J Med. 2018;379.30-722:(8)
13. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, Cahill DP, Taylor-Weiner A, Jones RT, et al. Genomic Characterization of Brain Metastases Reveals Branched Evolution and Potential Therapeutic Targets. Cancer Discov. 2015;5(11):1164-77.
14. Wood P, Boyer G, Mehanna E, Cagney D, Lamba N, Catalano P, et al. Intracerebral haemorrhage in patients with brain metastases receiving therapeutic anticoagulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021.
15. Ostrom QT, Wright CH, Barnholtz-Sloan JS. Brain metastases: epidemiology. Handb Clin Neurol. 2018;149:27-42.
16. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: a population-based study. Neuro Oncol. 2.21-1511:(11)19;017
17. Brem S, Bierman P, Brem H, Butowski N, Chamberlain M, Chiocca E, et al. National comprehensive cancer network, central nervous system. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9(4):352-400.
18. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Hogge L, Scullion M, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1-01). Lancet Oncol. 2013;14(3):244-8.
19. Lamba N, Kearney RB, Mehanna E, Catalano PJ, Haas-Kogan DA, Cagney DN, et al. Utility of claims data for identification of date of diagnosis of brain metastases. Neuro Oncol. 2020;22(4):575-6.
20. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;77(3):655-61.
21. Sperduto PW, Jiang W, Brown PD, Braunstein S, Sneed P, Wattson DA, et al. Estimating Survival in Melanoma Patients With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic

Assessment for Melanoma Using Molecular Markers (Melanoma-molGPA). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017;99(4):812-6.

22. Eichler AF, Chung E, Kodack DP, Loeffler JS, Fukumura D, Jain RK. The biology of brain metastases-translation to new therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2011;8(6):344-56.
23. Fan J, Cai B, Zeng M, Hao Y, Giancotti FG, Fu BM. Integrin β4 signaling promotes mammary tumor cell adhesion to brain microvascular endothelium by inducing ErbB2-mediated secretion of VEGF. Ann Biomed Eng. 2011;39(8):2223-41.
24. Wrobel JK, Toborek M. Blood-brain Barrier Remodeling during Brain Metastasis Formation. Mol Med. 2016;22:32.40-
25. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(28):2872-8.
26. Network N. Melanoma: cutaenous. Version 2.2021. 2021.
27. Fink KR, Fink JR. Imaging of brain metastases. Surg Neurol Int. 2013;4(Suppl 4):S209-19.
28. Kaufmann TJ, Smits M, Boxerman J, Huang R, Barboriak DP, Weller M, et al. Consensus recommendations for a standardized brain tumor imaging protocol for clinical trials in brain metastases. Neuro Oncol. 2020;22(6):757-72.
29. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. Radiographics. 2007;27(2):525-51.
30. Brigell RH, Cagney DN, Martin AM, Besse LA, Catalano PJ, Lee EQ, et al. Local control after brain-directed radiation in patients with cystic versus solid brain metastases. Journal of Neuro-Oncology. 2019;142:355-63.
31. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. Radiographics. 2006;26 Suppl 1:S173-89.
32. Garg RK, Sinha MK. Multiple ring-enhancing lesions of the brain. J Postgrad Med. 2010;56(4):307-16.
33. Augustin M, Bammer R, Simbrunner J, Stollberger R, Hartung HP, Fazekas F. Diffusion-weighted imaging of patients with subacute cerebral ischemia: comparison with conventional and contrast-enhanced MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(9):1596-602.
34. Cagney DN, Alexander BM, Hodi FS, Buchbinder EI, Ott PA, Aizer AA. Rapid progression of intracranial melanoma metastases controlled with combined BRAF/MEK inhibition after discontinuation of therapy: a clinical challenge .J Neurooncol. 2016;129(3):389-93.

35. Horky LL, Hsiao EM, Weiss SE, Drappatz J, Gerbaudo VH. Dual phase FDG-PET imaging of brain metastases provides superior assessment of recurrence versus post-treatment necrosis. J Neurooncol. 2011;103(1):137-46.
36. LeRhun E, Wolpert F, Fialek M, Devos P, Andratschke N, Reyns N, et al. Response assessment and outcome of combining immunotherapy and radiosurgery for brain metastasis from malignant melanoma. ESMO Open. 2020;5.(4)
37. Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM ,Villa S, Fauchon F, Baumert BG, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. J Clin Oncol. 2013;31(1):65-72.
38. Bezjak A, Adam J, Barton R, Panzarella T, Laperriere N, Wong CS, et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. Eur J Cancer. 2-487:(4)38;002 .96
39. Roth P, Pace A, Le Rhun E, Weller M, Ay C, Cohen-Jonathan Moyal E, et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(2):171-82.
40. Lee EQ, Wen PY. Corticosteroids for peritumoral edema: time to overcome our addiction? Neuro Oncol. 2016;18(9):1191-2.
41. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. Neurology. 1994;44(4):675-80.
42. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, Sherman JH, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. Neurosurgery. 2019;84(3):E189-e91.
43. Swartz SL, Dluhy RG. Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use .Drugs. 1978;16(3):238-55.
44. Spiegel RJ, Vigersky RA, Oliff AI, Echelberger CK, Bruton J, Poplack DG. Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. Lancet. 1979;1(8117):630-3.

45. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. Intern Med J. 2014;44(12b):1350-63.
46. Maslov DV, Tawagi K, Kc M, Simenson V, Yuan H, Parent C, et al. Timing of steroid initiation and response rates to immune checkpoint inhibitors in metastatic cancer. J Immunother Cancer. 2021;9.(7)
47. Lauko A, Thapa B, Sharma M, Muhsen B, Barnett A, Rauf Y, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio influences impact of steroids on efficacy of immune checkpoint inhibitors in lung cancer brain metastases. Sci Rep. 2021;11(1):7490.
48. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Reitman ZJ, Mezochow GA, Lee EQ, et al. Impact of pemetrexed on intracranial disease control and radiation necrosis in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer receiving stereotactic radiation. Radiother Oncol. 2018;126(3):511-8.
49. Lamba N, Catalano PJ, Cagney DN, Haas-Kogan DA, Bubrick EJ, Wen PY, et al. Seizures Among Patients with Brain Metastases: A Population- and Institutional-level Analysis. Neurology. 2021;96(8):e1237-50.
50. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients withnewly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000;54(10):1886-93.
51. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. Neurology. 1996;46(4):985-91.
52. Wu AS, Trinh VT, Suki D, Graham S, Forman A, Weinberg JS, et al. A prospective randomized trial of perioperative seizure prophylaxis in patients with intraparenchymal brain tumors. J Neurosurg. 2013;118(4):873-83.
53. Rudà R, Mo F, Pellerino A. Epilepsy in brain metastasis: an emerging entity. Curr Treat Options Neurol. 2020;22(2):6.
54. Malow BA. Sleep deprivation and epilepsy. Epilepsy Curr. 2004;4(5):193-5.
55. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000;160(6):809-15.

56. Farge D ,Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11(1):56-70.
57. Hunter BD, Minichiello T, Bent S. Anticoagulation for the treatment of venous thromboembolism in patients with brain metastases: a meta-analysis and systematic review. J Thromb Thrombolysis. 2017;44(3):392-8.
58. Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, Osti MF, Trasimeni G, Bozzao A, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. Radiat Oncol. 2011;6:48.
59. Lin NU, Lee EQ, Aoyama H, Barani IJ, Barboriak DP, Baumert BG, et al. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group. Lancet Oncol. 2015;16(6):e270-8.
60. Xu Y, Rong X, Hu W, Huang X, Li Y, Zheng D, et al. Bevacizumab Monotherapy Reduces Radiation-induced Brain Necrosis in Nasopharyngeal Carcinoma Patients: A Randomized Controlled Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(5):1087-95.
61. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC, Jr. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. Neurology. 1994;44(11):2020-7.
62. MeyersCA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2.65-157:(1)22;004
63. Louie AV, Chan E, Hanna M, Bauman GS, Fisher BJ, Palma DA, et al. Assessing fitness to drive in brain tumour patients: a grey matter of law, ethics, and medicine. Curr Oncol. 2013;20(2):90-6.
64. Noll KR, Weinberg JS, Ziu M, Benveniste RJ, Suki D, Wefel JS. Neurocognitive Changes Associated With Surgical Resection of Left and Right Temporal Lobe Glioma. Neurosurgery. 2015;77(5):777-85.
65. Wilke C, Grosshans D, Duman J, Brown P, Li J. Radiation-induced cognitive toxicity: pathophysiology and interventions to reduce toxicity in adults. Neuro Oncol. 2018;20(5):597-607.

66. Velasco R, Villagrán M, Jové M, Simó M, Vilariño N, Alemany M, et al. Encephalitis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. JAMA Neurol. 2021;78.73-864:(7)
67. Karschnia P, Parsons MW, Dietrich J. Pharmacologic management of cognitive impairment induced by cancer therapy. Lancet Oncol. 2019;20(2):e92-e102.
68. Rapp SR, Case LD, Peiffer A, Naughton MM, Chan MD, Stieber VW, et al. Donepezil for Irradiated Brain Tumor Survivors: A Phase III Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. J Clin Oncol. 2015;33(15):1653-9.
69. Yang S, Chun MH, Son YR. Effect of virtual reality on cognitive dysfunction in patients with brain tumor. Ann Rehabil Med. 2014.33-726:(6)38;
70. Lamba N, Cagney DN, Brigell RH, Martin AM, Besse LA, Catalano PJ, et al. Neurosurgical Resection and Stereotactic Radiation Versus Stereotactic Radiation Alone in Patients with a Single or Solitary Brain Metastasis. World Neurosurg. 2019:122;e1557-e61.
71. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1993;33(6):583-90.
72. Mishra MV, Louie AV, Gondi V, Slotman B. The evolving role of radiotherapy in the management of small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 21):S2545-s54.
73. Kępka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, Olszyna-Serementa M, Michalski W, Sprawka A, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. Radiother Oncol. 2016;121.24-217:(2)
74. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med. 1990;322(8):494-500.
75. Ali MA, Carroll KT, Rennert RC, Hamelin T ,Chang L, Lemkuil BP, et al. Stereotactic laser ablation as treatment for brain metastases that recur after stereotactic radiosurgery: a multiinstitutional experience. Neurosurgical focus. 2016;41(4):E11.
76. Torres-Reveron J, Tomasiewicz HC, Shetty A, Amankulor NM, Chiang VL. Stereotactic laser induced thermotherapy (LITT): a novel treatment for brain lesions regrowing after radiosurgery. J Neurooncol. 2013;113(3):495-503.

77. Chamberlain M, Junck L, Brandsma D, Soffietti R, Rudà R, Raizer J, et al. Leptomeningeal metastases: a RANO proposal for response criteria. Neuro Oncol. 2017;19(4):484-92.
78. Ahluwalia M, Barnett GH, Deng D, Tatter SB, Laxton AW, Mohammadi AM, et al. Laser ablation after stereotactic radiosurgery: a multicenter prospective study in patients with metastatic brain tumors and radiation necrosis. J Neurosurg. 2018;130(3):804-11.
79. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boostfor patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. Lancet. 2004;363(9422):1665-72.
80. Mehta MP. The controversy surrounding the use of whole-brain radiotherapy in brain metastases patients. Neuro Oncol.23-919:(7)17;2015 .
81. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. Lancet. 2016;388(10055):2004-14.
82. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuro Oncol. 2013;15(10):1429-37.
83. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. Nat Med. 2002;8(9):955-62.
84. Lamba N, Kearney RB, Catalano PJ, Hassett MJ, Wen PY, Haas-Kogan DA, et al. Population-based estimates of survival among elderly patients with brain metastases. Neuro Oncol. 2021;23(4):661-76.
85. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. Jama. 2006;295(21):2483-91.
86. Soliman H, Ruschin M, Angelov L, Brown PD, Chiang VLS, Kirkpatrick JP, et al. Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(2):436-42.
87. Suh JH, Barnett GH. Brachytherapy for brain tumor. Hematol Oncol Clin North Am. 1999;13(3):635-50, viii-ix.

88. Smith TR, Lall RR, Lall RR, Abecassis IJ, Arnaout OM, Marymont MH, et al. Survival after surgery and stereotactic radiosurgery for patients with multiple intracranial metastases: results of a single-center retrospective study. Journal of neurosurgery. 2014;121(4):839-45.
89. Caroli M, Di Cristofori A, Lucarella F, Raneri FA, Portaluri F, Gaini SM. Surgical brain metastases: management and outcome related to prognostic indexes: a critical review of a ten-year series. International Scholarly Research Notices. 2011;2011.

الملاحق

1. الملحق رقم (1): الموافقة المستنيرة

سنقوم بإجراء بحث علمي بعنوان:

نقائل الدماغ الجراحية: التدبير والنتائج المتعلقة بالمؤشرات التنبؤية يهدف هذا البحث تقييم النتائج لاستئصال النقائل الدماغية المفردة والمتعددة، وتحديد المؤشرات التنبؤية التي تحدد نجاح التدبير الجراحي، والنتائج المتعلقة به، و متوسط البقيا بعد الجراحة، والعلاجات المتممة المطلوبة.

- سنأخذ المرضى من كلا الجنسين، بعمر فوق 18 عاماً، المراجعين لشعبة الجراحة العصبية، في مستشفيي الوطني والمواساة الجامعيين بدمشق، والمقرر إجراء استئصال جراحي للنقائل الدماغية لديهم.
- سيدرس الإنذار، بما في ذلك متوسط البقيا، والوفيات والمشعرات التنبؤية بنجاح الجراحة، والحاجة لعلاجات متممة بعد الجراحة، وذلك بدراسة كل حالة على حدة لتقييم نتائج العمل الجراحي.
- سوف تنظم استمارة خاصة لكل مريض، أعدت لهذا الغرض، وضمت معلومات عن عمر المريض، وجنسه، ومكان سكنه، والبيانات السريرية والشعاعية والدموية والوظيفية للمريض، عند الفحص الأولي، وبعد التدبير العلاجي المختار.
- المشاركة في هذا البحث طوعية بالكامل، ولن يتغير مسار علاجكم المقرر، سواء وافقتم على المشاركة، أم رفضتم.

- سوف تعامل معلوماتك بسرية كاملة، ولن يطلع على بياناتك سوى الباحث الرئيسي، وبعد الانتهاء من الدراسة، سيتم إبلاغك بنتائج البحث، كما سيتم إبلاغك بأي نتائج تتعلق بحالتك الصحية.
- من حقك الانسحاب من البحث، في أي وقت، ومن دون إبداء أية أسباب.
- المخاطر المترتبة على هذا البحث هي ذاتها مخاطر العمل الجراحي الممكنة واختلاطاته.

عند وجود أي استفسار لديك يمكنك التواصل مع:
مقدم البحث: د. علاء الدين مليحان(رقم الهاتف:0994887506)
المشرف على البحث: م. د. أحمد العسالي

أقر أنني اطلعت وفهمت الإجراءات التي ستتم من خلال هذا البحث ووافقت عليها:		
	المشارك في البحث	الباحث الرئيسي
الاسم:		
التاريخ:		
التوقيع:	(أو البصمة):	

ملاحظات:

1. من حق المتطوع الحصول على صورة من الإقرار هذا البحث.
2. هذا البحث توطئة لرسالة ماجستير.

2. الملحق رقم (2): استمارة المريض الخاصة بالبحث

اسم المريض: العمر: الجنس :

رقم الإضبارة: رقم الهاتف: مكان الإقامة :

تاريخ الدخول: ----------

جدول يبين توزع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية :

العمر	عدد المرضى	النسبة المئوية
20-30		
31-40		
41-50		
51-60		
61-70		
أكثر من 71		

جدول يبين توزع مرضى الدراسة حسب مكان توضع الورم البدئي:

مكان الورم البدئي	عدد المرضى	النسبة المئوية
الرئة		
الثدي		
الجهاز البولي التناسلي		
الجهاز الهضمي		
ميلانوما		
لمفوما		
ساركوما		
غير محدد		

جدول يبين توزع المرضى حسب مكان توضع النقائل الدماغية:

مكان توضع النقيلة	عدد المرضى	النسبة المئوية
المخ		
المخيخ		
جذع الدماغ		

جدول يبين توزع المرضى حسب عدد النقائل الدماغية:

عدد النقائل الدماغية	عدد المرضى	النسبة المئوية
نقيلة مفردة		
نقيلتين		
3 نقائل		

جدول يبين توزع المرضى حسب الإجراء المتبع:

الإجراء	عدد المرضى	النسبة المئوية
عملية جراحية		
الأشعة الخطية		
العلاج الإشعاعي المتمم		
العلاج الكيميائي المتمم		
لم يتم أي إجراء		

جدول يبين توزع المرضى حسب التشريح النسيجي للورم:

التشريح النسيجي	عدد المرضى	النسبة المئوية
كارسينوما		
ميلانوما		
لمفوما		
ساركوما		
نوروبلاستوما		
غير ذلك		

جدول يبين توزع مرضى الدراسة حسب الجنس :

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية
ذكر		
أنثى		

جدول يبين توزع المرضى حسب حجم النقيلة الدماغية المفردة:

حجم النقيلة المفردة	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من 3 سم		
أكبر أو يساوي 3سم		

جدول يبين توزع المرضى حسب متوسط البقيا على قيد الحياة:

متوسط البقيا	عدد المرضى	النسبة المئوية
أقل من 3 أشهر		
3-12 أشهر		
12-24شهر		
أكثر من 24 شهر		

Abstract

Background: Brain metastases are common among patients with advanced solid malignancies and represent an important source of morbidity and mortality. Under certain conditions, patients undergoing surgical removal live longer and relish a better quality of life than those treated with radiotherapy alone.

Objective: To evaluate the outcomes of single and multiple brain metastasessurgical resection, and to identify predictive indicators of surgical managementsuccess. In addition to post-surgical survival and complementary treatments requirement

Place and time: Department of Neurosurgery, at Al-Assad and Al-Mouwasat University Hospitals in Damascus, between 1/1/2018 and 31/1/2023.

Patients and methods: This study is a retrospectivecohort. We recruited patients over the age of 18 of both sexes undergoing brain metastasis resection. Patient outcomes were evaluated according to the Recursive partitioning analysis (RPA) classification.

Results: The study and final statistical analysis were conducted on 80 patients. They were distributed according to the RPA classification as follows (PRA I in 33 patients, PRA II in 16 patients, and PRA III in 31 patients). The study had 42 males (52.5%), and 38 females (37.5%), with an average age of (55.36± 6.42) years.No statistically significant difference was observed between the study groups in terms of the size or number of metastases, although there was an increase in size and number by moving from PRA I classification to PRA III ($P > 0.05$), as well as for the location of the primary tumor, noting that the lung tumor was the most frequent. Moreover, the cerebrumwas the most common place for metastases. Histopathologically, carcinoma was the most common, followed by skin melanoma ($P > 0.05$). There was no need for complementary treatment in 22 patients (27.5%), 5 patients were treated with stereotacticradiosurgery (6.3%), radiotherapy 22 (27.5%), chemotherapy 10 (12.5%), chemotherapy + WBRT 21 (26.3%), ($p=0.000$). The survival after surgery for the PRA I patients was longer (20.51± 5.12) months, while PRA III patients had the lowest survival (9.67± 5.47) months, ($p=0.018$).The factors associated with survival were the number of metastases (greater than 3) ($p=0.000$) with an OR=5.016, the location of metastases in the brain ($p=0. 04$) OR=3.35, and the need for complementary treatments OR=2.52, ($p=0.000$).Deaths occurred in 7 patients overall (8.8%), ($P > 0.05$).

Conclusions: The results of our study indicate that surgical treatment of brain metastases is an effective treatment option to control isolated brain metastases. We concluded that the higher the score on the PRA classificationthe worse the prognosis is.The risk factors associated with survival are the number of metastases, the location of metastases in the brain, and the need for complementary treatments after surgery.

Keywords: brain metastases, tumor, surgical removal, radiotherapy, survival, PRA.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus university
Faculty of medicine
Department of Surgery

Surgical Brain Metastases: Management and Outcome Related to Prognostic Indexes

Scientific Research Prepared to Obtain a Postgraduate Degree (Master's)
In Neurosurgery - Damascus University

Preparing Graduate Student

Alaaeldin ALMlihan

Headed by :

Prof. Dr. Salah Alden Ramadan

Supervisor:

Prof. Dr. Ahmed Alessali

2025