



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

دراسة العوامل الإنذارية في الساركوما العظمية عند الأطفال في مشفى
الأطفال الجامعي بدمشق

**A study of prognostic factors in pediatric Osteosarcoma
in Children's University Hospital in Damascus**

رسالة مقدّمة لنيل شهادة الدّراسات العليا في أمراض الدم والأورام عند الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا
رامي خميس الخميس

رئيس القسم
أ د لينا الخوري

إشراف
أ د عثمان حمدان

2021 م/1443هـ

فهرس المحتويات

العنوان:	رقم الصفحة
فهرس الجداول	4
فهرس الأشكال	5
الملخص	6

الجزء التمهيدي

1. المقدمة	7
2. المشكلة البحثية والتساؤلات	7
3. هدف البحث وأهميته	8
4. حدود البحث	8
5. مناهج البحث و أدواته	8
6. مكونات البحث	9

الفصل الأول: القسم النظري

1. مقممة	10
2. الوبائيات	10
3. الآلية	11
4. الدراسة الجينية	12
5. التظاهرات السريري	13
6. التشخيص	14
7. الخزعة النسيجية	17
8. التشريح المرضي	17
9. العوامل الإنذارية	19
10 - العلاج	20
11 - المراقبة بعد انتهاء العلاج	24

الفصل الثاني:

25	1. هدف البحث
25	2. عينة البحث
26	3. مواد و طرق إجراء البحث
27	4. الطرق الإحصائية المتبعة
28	5. البروتوكول العلاجي المتبع

الفصل الثالث:

30	النتائج
----	---------------

الفصل الرابع:

50	المناقشة والمقارنة مع دراسات عالمية
----	---

الفصل الخامس:

54	الاستنتاجات والتوصيات
56	المراجع
57	Abstract

فهرس الجداول

رقم الصفحة

رقم الجدول:

13	الجدول (1): الجينات المتورطة في الآلية الإمبراضية للسااركوما العظمي
22	الجدول (2): البروتكول العلاجي للسااركوما العظمي الموضوعة (A) والنقائلية (B)
30	الجدول (3): توزع المرضى في البحث حسب العمر
31	الجدول (4): توزع المرضى في البحث حسب الجنس
32	الجدول (5): توزع مرضى البحث حسب الموقع البدني للورم
33	الجدول (6): توزع المرضى في البحث حسب وجود النقائل وقت التشخيص
34	الجدول (7): القيم الطبيعية لـ ALP حسب العمر
34	الجدول (8): توزع المرضى في البحث حسب ارتفاع قيمة ALP
35	الجدول (9): القيم الطبيعية لـ LDH حسب العمر
35	الجدول (10): توزع المرضى في البحث حسب ارتفاع قيمة LDH
37	الجدول (11): نتائج العلاج لدى مرضى البحث خلال فترة المتابعة
38	الجدول (12): نتائج العلاج لدى المرضى مع ورم موضعي Localized خلال فترة المتابعة
38	الجدول (13): نتائج العلاج لدى المرضى مع ورم نقائلي Metastatic خلال فترة المتابعة
39	الجدول (14): 5-year OS حسب العمر عند التشخيص
40	الجدول (15): 5-year OS حسب الجنس عند التشخيص
41	الجدول (16): 5-year OS حسب الموقع البدني للورم عند التشخيص
43	الجدول (17): 5-year OS حسب وجود النقائل عند التشخيص
44	الجدول (18): 5-year OS حسب حدوث النكس خلال المتابعة
46	الجدول (19): 5-year OS حسب ارتفاع قيمة ALP
47	الجدول (20): 5-year OS حسب ارتفاع قيمة LDH
48	الجدول (21): 5-year OS حسب نوع التداخل الجراحي المجرى
50	الجدول (22): مقارنة معدلات البقاء مع دراسات عالمية
52	الجدول (23): مقارنة نسبة النقائل مع دراسات عالمية
52	الجدول (24): مقارنة نسبة النكس مع دراسات عالمية

فهرس الأشكال

رقم الصفحة

رقم الشكل:

- الشكل (1) : رسم تصويري لطفل 15 سنة مع ساركوما عظمية بالفخذ. 14
- الشكل (2) : صورة شعاعية بسيطة تظهر آفات حالة ومصلبة ومثلث كودمان. 15
- الشكل (3) : صورة رنين مغناطيسي تظهر ورم ساركوما عظمية بالفخذ مع آفات قافزة. 16
- الشكل (4) : صورة بالمجهر الضوئي تظهر ورم ساركوما عظمية عالية الدرجة. 18
- الشكل (5) : توزع المرضى في البحث حسب العمر. 30
- الشكل (6) : توزع المرضى في البحث حسب الجنس. 31
- الشكل (7) : توزع مرضى البحث حسب الموقع البدني للورم. 32
- الشكل (8) : توزع مرضى البحث وجود و مكان النقائل. 33
- الشكل (9) : توزع مرضى البحث حسب ارتفاع ALP. 34
- الشكل (10) : توزع مرضى البحث حسب ارتفاع قيمة LDH. 36
- الشكل (11) : منحني OS و EFS (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى البحث. 37
- الشكل (12) : منحني البقيا الكلية لمرضى البحث حسب العمر وفق Kaplan-Meier. 39
- الشكل (13) : منحني البقيا الكلية لمرضى البحث حسب الجنس وفق Kaplan-Meier. 40
- الشكل (14) : منحني البقيا الكلية لمرضى البحث حسب موقع الورم وفق Kaplan-Meier. 41
- الشكل (15) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب النقائل. 44
- الشكل (16) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب وجود النكس. 45
- الشكل (17) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب قيم ALP. 46
- الشكل (18) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب قيم LDH. 47
- الشكل (19) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب نوع الجراحة. 48

الملخص

الخلفية: إنّ نتائج علاج السّاركوما العظمية عند الأطفال تغيرت بشكل كبير في العقود الأخيرة وقد بلغ معدل البقيا العام عالمياً 70% للورم الموضع و 30% للورم مع نقائل عند التشخيص .

الهدف: كان هدفنا من هذه الدراسة هو مراجعة نتائج العلاج و العوامل الإنذاريّة التي تؤثر على البقيا الكلية (OS) لمرضى السّاركوما العظمية في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق .

المواد و الطرق: قمنا بمراجعة استرجاعية لملفات المرضى ما بين عامي 2005 – 2015 ، شملت الدراسة 28 طفلاً مريضاً مشخّص بورم السّاركوما العظمية و معالج وفقاً لبروتوكول العلاج المعتمد في مستشفى الأطفال الجامعي في تلك الفترة .

النتائج: بعد متابعة المرضى لمدة 60 شهراً بلغ معدل البقيا العام 57.1% و معدل البقيا الخالية من المرض 46.4% لكامل مرضى البحث، و كان معدل البقيا العام لمدة خمس سنوات OS للمرضى مع ورم موضع 73.6% و معدل البقيا الخالية من المرض EFS 63.1% ، أما المرضى النقائليين فكان معدل البقيا العام OS لمدة خمس سنوات 22.2% و معدل البقيا الخالية من المرض EFS 11.1% ، شمل البحث 16 أنثى و 12 ذكراً . كان المكان الأكثر شيوعاً كموقع بدئي للورم هو العظام الطويلة حول الركبة (89.2%؛ n = 25)، 9 مرضى كان لديهم نقائل عند التشخيص (8 رئويّة و مريض واحد مع نقائل عظمية). العوامل التي تضمنت إنذاراً سيئاً هي وجود النّقايل عند التشخيص و ارتفاع عيار ALP إضافة للنكس.

الخلاصة: إنّ العوامل الإنذاريّة الهامة إحصائياً التي تؤثر على البقيا الكلية هي وجود النّقايل عند التشخيص وارتفاع عيار ALP و النكس .

كلمات مفتاحية: السّاركوما العظمية ، الأطفال ، الإنذار

الجزء التمهيدي :

المقدمة:

تشكل أورام العظام الخبيثة حوالي 6% من إجمالي أورام الأطفال، وتعدُّ الساركوما العظمية أشيع ورم عظمي بدئي خبيث يصيب الأطفال والمراهقين، أكثر ما تحدث خلال فترة النمو العظمي Growth spurt، يعدُّ المكان التشريحي الأكثر شيوعاً للإصابة بالساركوما العظمية هو العظام الطويلة للطرفين السفليين، حيث تحدث أكثر من نصف الحالات في عظام حول الركبة. نسبة المرض النقيلي عند التشخيص 10-20% و المكان الأكثر شيوعاً للنقائل البعيدة هي الرئتان بنسبة 61% ثم العظام 16% والرئتان والعظام معاً 14%، ويمكن أن ينتقل المرض بشكل نادر للعقد اللمفاوية والجهاز العصبي المركزي والغدة الكظرية.

كان الإنذار في السابق سيئاً باستخدام الجراحة فقط حيث حدثت النكس لدى 80% من المرضى المعالجين بالجراحة فقط ، لكن استخدام العلاج الكيماوي حسّن الإنذار كثيراً حيث بلغت نسبة البقيا 70%.

تعتمد استراتيجية علاج الساركوما العظمية حالياً على العلاج الكيماوي المشترك جنباً الى جنب مع العلاج الجراحي. عالمياً تم دراسة نسب ومعدلات البقيا وكانت بحدود 70% للورم الموضع و 30% للورم المنتقل وكذلك تطرقت العديد من الدراسات العالمية لعدة عوامل قد تؤثر على الإنذار مثل الموقع و حجم الورم البدئي و وجود نقائل بعيدة و القابلية للجراحة و درجة الاستجابة على العلاج الكيماوي المبدي.

في بحثنا هذا سوف نركز على دراسة نسب البقيا ونتائج العلاج للساركوما العظمية عند الأطفال في مشفى الأطفال الجامعي بالإضافة لدراسة العديد من العوامل لمعرفة مدى تأثيرها على نسب البقيا و علاقتها بالإنذار.

المشكلة البحثية و التساؤلات:

يعدّ إنذار المرض ونسب الشفاء جزءاً هاماً في دراسة علم الاورام بشكلٍ عام وموضع سؤال دائم من قبل المرضى و مرافقيهم عند تشخيص الورم الخبيث و هي موجودة في الكتب والمراجع العالمية و الدراسات الغربية لكن قلماً تطرقت لها دراساتنا المحلية.

يأتي دور بحثنا هذا للإجابة على كل التساؤلات التي تتعلق بالإنذار ومنها:

ما هي نسب الشفاء من ورم الساركوما العظمية عند الأطفال لدينا؟

هل وجود نقائل بعيدة للورم عند التشخيص يؤثر على نسبة الشفاء ؟

هل نكس الورم يجعل الشفاء مستحيلاً ؟

هل يؤثر عمر المريض على الإنذار؟

هل يؤثر جنس المريض على الإنذار؟

هل هناك تحاليل مخبرية معينة قد تؤثر على الإنذار؟

هدف البحث و أهميته:

يهدف بحثنا الى دراسة نتائج العلاج و نسب الشفاء و معدلات البقاء للمرضى المشخصين بورم الساركوما العظمية عند الأطفال المعالجين في مشفى الأطفال الجامعي ، و كذلك تسليط الضوء على العوامل التي قد تلعب دوراً في خطة العلاج و تؤثر على الإنذار، ومن هذه العوامل العمر، الجنس، الموقع البدئي للورم، وجود نقائل بعيدة عند التشخيص، نوع التداخل الجراحي المجري، ارتفاع عيار أنزيمات ALP و LDH بالمصل و النكس.

إنّ عدم وجود دراسات محلية تطرقت لموضوع بحثنا يعطي أهمية إضافية للبحث و نتائجه في رسم صورة واضحة لنتائج العلاج والعوامل الانذارية لاساركوما العظمية عند الاطفال بما يواكب الدراسات العالمية ويساهم في تكوين جزء من قاعدة بيانات محلية لاساركوما العظمية عند الاطفال.

حدود البحث:

تمت دراستنا في شعبة أمراض الدم و الأورام في مشفى الاطفال الجامعي بدمشق و شملت الدراسة العودة الى أرشيف المشفى واستخراج أصابير المرضى المشخص لهم الساركوما العظمية عند الاطفال. تم اختيار أصابير المرضى المشخصين بالفترة بين عامي: 2005-2015 وتم جمع البيانات واستخلاصها و تحليلها خلال هذا العام 2021.

مناهج البحث و أدواته:

دراستنا هي دراسة وصفية راجعة Retrospective Descriptive study شملت أصابير المرضى المشخص لهم ورم الساركوما العظمية عند الاطفال في مشفى الاطفال الجامعي و الذين تتراوح أعمارهم من عمر يوم وحتى عمر 14 سنة.

إنّ جميع مرضى البحث لا تنطبق عليهم أي من معايير الاستبعاد من الدراسة وبعد تحقيق معايير الإدخال تم جمع بيانات المرضى وهي:

- اسم المريض
- الجنس

- تاريخ التشخيص
- العمر عند التشخيص
- المكان البدئي للورم
- وجود النقائل البعيدة
- نوع التداخل الجراحي
- عيار ALP
- عيار LDH
- تاريخ آخر متابعة
- تاريخ الوفاة
- سبب الوفاة

تم اختبار الفروق و المقارنة في المتغيرات الكيفية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع (- Chi square test) و التعبير عنه ب " X2" وتم حساب قيمة P-value حيث اذا كانت أقل من 0.05 فلها أهمية إحصائية.

مكونات البحث:

يتكون البحث من خمسة فصول :

الفصل الاول: و هو جزء يتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا و عن التعريفات الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل بكل المصطلحات الواردة في الدراسة العملية.

الفصل الثاني: و هو مقدمة الإطار العملي للبحث حيث تم الحديث عن جمع العينات و طريقة الدراسة المتبعة و معايير القبول والاستبعاد من الدراسة و حجم العينة الناتج و البرامج الإحصائية والطرق التحليلية المتبعة للوصول الى النتائج.

الفصل الثالث: في هذا الفصل يتم عرض النتائج التي توصل اليها مستخدمين كافة الاشكال والمخططات اللازمة بشكل يسهل الفهم ويمهد لمناقشة النتائج، حيث تم عرض معدلات البقيا و عرض توزع أفراد عينة البحث حسب عدة متغيرات (العمر، الجنس، الموقع البدئي للورم، وجود نقائل بعيدة عند التشخيص، نوع التداخل الجراحي المجري، ارتفاع عيار انزيمات ALP و LDH بالمصل و النكس) و كذلك عرض تأثير كل متغير لوحده على معدل البقيا العام.

الفصل الرابع: و هو الفصل الذي تم فيه مناقشة النتائج التي توصل اليها مدعوماً بكافة التوضيحات مع التركيز على النتائج الهامة إحصائياً ذات قيم P-value أقل من 0.05 . و كذلك تم مقارنة نتائج دراستنا مع دراستين عالميتين من لبنان و تاوان.

الفصل الخامس: تم فيه عرض الاستنتاجات والتوصيات.

الفصل الأول

القسم النظري

مقدمة :Introduction

أُسْتُخْدَم مصطلح Osteosarcoma للمرة الأولى في أوائل القرن التاسع عشر من قبل Alexis Boyer جراح العائلة الإمبراطورية لنابليون⁽¹⁾، و تعدُّ أغلب أنماط هذا الورم أورام عالية الخباثة ، يحدث المرض عادة لدى المراهقين وصغار البالغين وأشيع ما يتظاهر بألم مكان الورم مع تورم أو بدونه، ويكون المكان الأكثر شيوعاً للورم عادةً في النهاية البعيدة للفخذ ثم النهاية القريبة للظنوب ثم النهاية القريبة للفخذ.

قبل عام 1970 حيث بدأ استخدام العلاج الكيماوي كان التدبير يعتمد على الجراحة فقط، كان معدل البقيا العام البقيا بحدود 20% ومع استخدام العلاج الكيماوي تحسنت نسبة البقيا حتى 70% .

في العقود الثلاثة الاخيرة قادت بعض الاكتشافات لفهم أدق للآلية الجزيئية للورم، حيث اكتشف تغير في المورثات الكابحة للورم P53 والمورثة RB1 في مرضى الساركوما العظمية، وكذلك المورثات الورمية MYC, MET, FOS لها دور في نشوء الورم. لكن وعلى العكس من باقي أورام الأطفال لم يحدث تغير هام في معدل البقيا لدى المرضى المصابين بالورم في العقود الثلاثة الأخيرة.

الوبائيات :Epidemiology

تشكل أورام العظام الخبيثة حوالي 6% من إجمالي أورام الأطفال، وتعدُّ الساركوما العظمية أشيع ورم عظمي بدئي خبيث يصيب الأطفال مع معدل وقوع سنوي يبلغ 4.8 لكل مليون لدى الأطفال الأقل من 20 سنة في الولايات المتحدة، أما في سوريا فيبلغ معدل الوقوع الى 10-15 حالة سنوياً. الوقوع أعلى قليلاً لدى الذكور خاصة الأفارقة والآسيويين أكثر من السكان البيض.

عالمياً معدلات الوقوع قريبة منها في الولايات المتحدة مع استثناء الدول الأفريقية، حيث ترتفع النسبة خاصة في بلدان مثل أوغندا والسودان حيث تصل النسبة لـ 6.3 حالة لكل مليون من السكان⁽²⁾.

نادراً ما تحدث الساركوما العظمية لدى أطفال أقل من 5 سنوات، وبعد عمر 5 سنوات تبدأ معدلات الوقوع بالارتفاع بثبات حتى تصل الذروة في عمر 15 سنة، هذا وتبلغ نسبة إصابة الأطفال السود ضعف نسبة إصابة الاطفال البيض من نفس العمر.

يعدُّ المكان التشريحي الأكثر شيوعاً للإصابة بالساركوما العظمية هو العظام الطويلة للطرفين السفليين، حيث تحدث أكثر من نصف الحالات في عظام حول الركبة. نسبة المرض النقيلي عند التشخيص 10-20% و المكان الأكثر شيوعاً للنقائل البعيدة هي الرئتان بنسبة 61% ثم العظام 16% والرئتان والعظام معاً 14%، ويمكن أن ينتقل المرض بشكل نادر للعقد اللمفاوية والجهاز العصبي المركزي والغدة الكظرية.

الآلية Etiology :

على الرغم من أنّ الآلية الدقيقة لنشوء الورم غير معروفة إلا أنّ هناك عوامل معينة ترتبط بها ومنها:

(1) **نمو العظم:** إنّ نشوء الساركوما العظميّة يرتبط بزيادة سرعة النمو العظمي وهذا ما يقترحه التالي:

- معدل الوقوع الأعلى يكون خلال هبة النمو growth spurt أثناء البلوغ والعمر الوسطي لها 12 سنة لدى الإناث و16 سنة لدى الذكور
- الأطفال المصابون بالساركوما العظميّة أطول من أقرانهم
- المكان الأكثر شيوعاً للإصابة هو كركدوس metaphase العظام الطويلة الأكثر نمواً في الجسم وهي النهاية البعيدة للفخذ والقريبة للظنوب.

(2) **عوامل جينية:** الساركوما العظميّة ورم معقد من الناحية الوراثية حيث هناك شذوذات جينية متعددة إضافة إلى غياب الإنزيمات الصبغية المعروفة ويمكن أن تكون الساركوما العظميّة مورثة في بعض الحالات النادرة. هذا ويمكن لدراسة المتلازمات الوراثية المؤهبة والتحليل الجيني الدقيق لعينات من الورم إضافة للعوامل البيئية أن تساعد في فهم الآلية الدقيقة لهذا الورم⁽³⁾.

● المتلازمات الوراثية المؤهبة: predisposing syndromes

➤ ريتنبلاستوما Retinoblastoma: يمكن أن يصاب المرضى المشخص لهم سابقاً ريتنبلاستوما ثنائية الجانب مع شذوذ بالمورثة Rb gene بالساركوما العظميّة كورم ثانوي وذلك بمعزل عن الأدوية الكيماوية أو العلاج الشعاعي المستخدم. ويقدر بأنّه 40% من هؤلاء سيصابون بأورام ثانوية حتى عمر 40 سنة⁽⁴⁾.

➤ متلازمة Li-Fraumeni: تشيع الساركوما العظميّة لدى العائلات مع طفرة بالمورثة P53، وقد يصابون بأورام أخرى مثل الأورام الدماغية و ساركومات النسيج الرخوة و اللوكيميا وغيرها.

➤ متلازمة Ruthmund-Thomson: و هو اضطراب يورث بصفة جسمية مقهورة يعاني المصابين به من شذوذات هيكلية وقصر قامة و ساد و غياب بعض العظام كالإبهام وتشوه بالأسنان والأظافر مع شعر ناعم وبقع حمراء على الجلد.

◀ متلازمة Werner: اضطراب جيني مع شيخوخة مبكرة يشمل تجعداً و تصلباً بالجلد، خسارة للنسيج الشحمي تحت الجلد، شعراً رمادياً، قصور أفناد، ساد ثنائي الجانب.

◀ فقر دم Diamond-Blackfan anemia: اضطراب خلقي نادر يصيب النقي بسبب عدم تنسج بالسلسلة الحمراء ، حوالي 50% من المصابين لديهم طفرات جينية تؤهب للإصابة بالساركوما العظمية وأورام أخرى.

- (3) **العوامل البيئية Enviromental factors**: وتشمل بشكل أساسي العلاج الشعاعي وزيادة معدل الاستقلاب العظمي Bone turnover، وهذا ما يستدل عليه من خلال:
- مشاهدة الورم في عظام مشعّة مسبقاً خاصة عند تعرض العظم لجرعة علاج شعاعي أكثر من 1000 cGy، و يختلف الفاصل الزمني بين التشعيع وظهور الورم، حيث يمتد من 4 حتى 40 سنة لكنه عادة 10-20 سنة. وكذلك يزيد التعرض لعناصر مشعة كالراديوم والبريليوم Radium and Beryllium من خطر الإصابة بالساركوما العظمية⁽⁵⁾.
 - داء باجيت Paget disease وكل الاضطرابات التي تتصف بمعدل تقلب عظمي عالي تزداد فيها نسبة الإصابة بالساركوما العظمية⁽⁶⁾.

الدراسة الجينية Genomic:

يحتوي جينوم الخلية الورمية بالساركوما العظمية على شذوذات متعددة تشمل مورثات عدّة لها دور في آلية نشوء الورم. تترافق الساركوما العظمية عالية الدرجة عادة مع شذوذات في الصيغة الصبغية بالإضافة إلى تغيرات بنوية بالصبغيات، وقد ساعدت التقنيات الحديثة للهندسة الوراثية في كشف المزيد من الاضطرابات الجينية للخلية الورمية في الساركوما، حيث يشاهد زيادة في المناطق الصبغية التالية⁽⁷⁾:

1q21,5p14, 1p12, 17p11.2-q24, 8q21.3-p12, 2q21-24, 6p11.2-1q21 وكذلك تم كشف مناطق الحذف على الصبغيات وشملت : 2q, 6q, 13q, chromosome9, chromosome10. يشمل الجدول التالي أم المورثات المتورطة في إحداث الساركوما العظمية وأشهرها حذف المورثة RB1 gene التي تتواجد في 70% من الحالات، وكذلك طفرة المورثة p53 التي تتواجد في 50% من الحالات، و تضاعف المورثة MDM2 وتشاهد في 15% من الحالات.

يوضح الجدول التالي أهم الجينات التي تتداخل بالآلية الإمراضية للورم:

جدول (1) : الجينات المتورطة في الآلية الإمراضية للـساركوما العظمية (7,1):

Gene	Alteration	Gene Function	% of Sporadic
RBI	Deletion, inactivation	Cell cycle control	70
TP53	Mutation, inactivation	Apoptosis response to DNA damage Cell cycle control	50
MDM2	Gene amplification	TP53 regulation	10-15
COPS3	Gene amplification	TP53 regulation	25
CDKN2A	Deletion, promoter methylation	Cell cycle control through inhibition of CDK4-CCND1	15-20
MET	Increased expression	Motility Invasio	60
FOS	Increased expression	Proliferation Possibly, differentiation	60
MYC	Gene amplification	Proliferation	40
ABCB1	Increased expression	efflux of chemotherapeutic agents	25-45
DHFR	Increased expression	Folate metabolism; MTX target	60% relapsed tumors
ERBB2	Increased expression	Growth factor receptor	40
Ezrin	Increased expression	Membrane cytoskeleton linker, facilitates metastasis	92
FAS	Decreased expression	Apoptosis	60% pulmonary metastases lack FAS
reduced folate carrier	Decreased expression	MTX transport	65
IGF1R	Increased expression	Growth factor receptor, proliferation	Unknown

التظاهرات السريرية :Clinical Manifestations

عادة تتواجد الأعراض قبل وضع التشخيص بأشهر وسطيًا 3 أشهر، يتظاهر المرضى عادة بالأعراض التالية (8):

- ألم مكان الورم البدئي 90%
- تورم موضعي 50%
- قصر مدى الحركة 45%
- كسر مرضي 8%
- انصباب مفصلي (نادراً)

من المهم الانتباه للموقع والعمر عند التظاهر لأنه يساعدنا في التوجه لتشخيص المرض و تفريقه عن بعض الأمراض مثل آلام النمو Growing Pain وذات العظم والنقي. من الممكن أن تنشأ الساركوما العظمية من أي عظم ولكنها تفضل منطقة الكردوس Metaphyse في العظام الطويلة خاصة في الطرفين السفليين في منطقة حول الركبتين (تشكل <50% من الحالات).

العرض الأكثر شيوعاً للتظاهر هو الألم المستمر والتورم مكان الورم البدئي، ويكون في حوالي 10-20% من الحالات نقائل بعيدة لحظة وضع التشخيص وعادة للرئة والعظام. تعتبر الأعراض الجهازية نادرة كتظاهر بدئي للورم ولكن عند وجودها لابد من نفي وجود نقائل هامة.



الشكل 1: تورم شديد أسفل الفخذ بسبب ساركوما عظمية لدى طفل بعمر 15 سنة

الأمكان البدئية للساركوما العظمية ونسبة شيوعها (9)

- العظام الطويلة بالطرف السفلي 74.5%
- العظام الطويلة بالطرف العلوي 11.2%
- الحوض 3.6%
- الوجه أو الجمجمة 3.2%
- الفك السفلي 1.9%
- منطقة الصدر 1.8%
- العمود الفقري 1.2%
- العظام القصيرة للطرف السفلي 1.1%
- العظام القصيرة للطرف العلوي 0.3%

التقييم التشخيصي Diagnostic Evaluation:

يجب أن تحدد الاستقصاءات مدى امتداد الورم البدئي، وكذلك تكشف وجود النقائل أو غيابها، لذلك يجب أن يجرى لكل المرضى ما يلي (10):

- قصة مرضية.
- فحص سريري كامل.
- تعداد دم كامل وصيغة CBC ، Creat، Urea ، خماير الكبد، LDH ، فوسفاتاز قلبية ALP : ترتفع الفوسفاتاز القلبية في 30-50% من الحالات وهذا قد يعدّ علامة إنذار سيء.
- صورة شعاعية بسيطة لكامل العظم المصاب: غالباً ما تجرى قبل تحويل الطفل لطبيب الأورام وتُظهر آفة مصلّبة وأحياناً حالة للعظم أو كلتيهما في منطقة الكردوس، وقد نشاهد مثلث كودمان Codman triangle والذي ينتج عن امتداد النسيج الرخو الورمي خارج حدود النسيج العظمي المتشكل حديثاً.

وقد يحدث تشكّل عظم جديد ضمن خلايا الورم بشكل خطوط عمودية على قشرة العظم لتعطي ما يسمى بمظهر أشعة الشمس Sun burst، وهذا عكس ما يحدث في ساركوما إيونغ، حيث تتشكل خطوط موازية لقشرة العظم تعطي ما يسمى بمظهر قشر البصل Onion skinning.

الشكل 2: صورة شعاعية بسيطة
يظهر فيها النهاية العلوية لعظم
الظنبوب مع آفات حالة ومصلبة
للعظم معا وتشكل عظمي حديث
(السهم المنحني) ومثلث كودمان
(السهم المستقيم)



- **MRI لكامل العظم المصاب** : يعدُّ الرنين المغناطيسي الوسيلة التصويرية الأمثل للـساركوما العظميَّة، حيث يساعد الرنين المغناطيسي في تحديد امتداد الورم واشتماله العضلات المجاورة إضافة إلى قدرته على كشف الإمتداد الورمي الطولاني داخل العظم وفي كشف النقائل القافزة skipped Metastases والتي تُعرَّف ⁽¹¹⁾ ببؤر من الـساركوما العظميَّة في العظم المصاب نفسه أو في الجانب المقابل من المفصل القريب من الورم البدئي خارج حدود الورم عيانياً. وكذلك تساعد صور الرنين المغناطيسي في تحديد اكتناف الورم للحزمة الوعائية العصبية للطرف مما يساعد في إمكانية اتخاذ قرار بالمعالجة المنقذة للطرف، ولذلك في التصوير بالرنين المغناطيسي يجب أن تشمل الصورة كامل العظم المصاب و المفصل القريب و ذلك للبحث عن آفات أو نقائل قافزة skipped Metastases، ويجب أن يعاد التصوير بالرنين المغناطيسي بعد انتهاء العلاج الكيماوي البدئي لتحديد الخطة الأمثل للعلاج الجراحي.

الشكل 3: صورة رنين مغناطيسي MRI بالزمن الأول T1 تظهر ورماً خبيثاً أوستيوساركوما بالنهاية السفلية للفخذ مع مشاهدة آفة قافزة skipped lesion (رأس السهم) خارج حدود الورم.



- **ومضان عظام بالتكنسيوم 99 المشع و/أو PET SCAN**: يساعد في كشف النقائل العظمية، ويعدّ التصوير بالإصدار البوزيتروني PETSCAN أكثر حساسية ونوعية في كشف النقائل العظمية، ومع هذا لايزال ومضان العظام هو الوسيلة المعيارية لكشف النقائل العظمية.
- **تصوير طبقي محوري للصدر عالي الدقة HR CT**: يعدّ التصوير الطبقي المحوري عالي الدقة الوسيلة الأكثر حساسية لكشف النقائل الرئوية، حيث تعدّ الرئتين المكان الأكثر شيوعاً لنقائل الساركوما العظمية، ويعرف الداء الانتقالي الرئوي بوجود 3 آفات أو أكثر بحجم 5 mm أو أكبر، أو وجود آفة وحيدة تقيس 1 cm أو أكبر. وفي بعض الحالات المشتبهة بوجود آفات أقل من 5 mm أو وجود آفة وحيدة تقيس بين 5 mm و 1 cm يصعب تحديد وجود داء انتقالي، وقد تستطب الخزعة النسيجية.
- **تقييم الوظيفة الكلوية Renal function test** وذلك قبل البدء بالعلاج الكيماوي لوجود أدوية سامة للكلية مثل Cisplatin.
- **إيكو قلب Echocardiogram** قبل البدء بالعلاج الكيماوي لوجود أدوية سامة للقلب كمركبات الأنتراسيكلينات مثل Doxorubicin.
- **تخطيط سمع بدئي Baseline Audiogram**: لوجود مركبات لها سمية سمعية مثل Cisplatin.
- **تجميع النطاف sperm Banking**: يمكن إجراء تجميع النطاف للذكور في سن النشاط التناسلي قبل البدء بالعلاج الكيماوي.

الخزعة النسيجية Biopsy:

في الفترة الأخيرة حُلّت الخزعة بالإبرة الموجهة core needle biopsy بدلاً عن الخزعة المفتوحة Open Biopsy التقليدية خاصة مع تطور تقنيات الأشعة التداخلية مؤخراً، حيث أظهرت الدراسات أنّ دقتها التشخيصية تصل إلى 90%⁽¹²⁾، وفيها يتم الدخول بإبرة قياس 14 gauge بتوجيه الإيكون أو الطبقي المحوري للوصول إلى كتلة الأنسجة الرخوة المصابة أو الآفات الحالة، أما الخزعة من الآفات المصلبة قد تقود إلى خطأ في التشخيص ويفضل تجنبها. ذكرت بعض الحالات لإصابة المرض لمسار الإبرة الخازعة، لذلك من المهم أن يكون مدخل الإبرة بنفس مدخل الجراحة مستقبلاً حتى يتم استئصاله.

التشريح المرضي Pathology:

عيانياً يتظاهر الورم بكتلة تنشأ من منطقة الكردوس ضمن جوف العظم و تتجاوز قشرة العظم وترتشح بالنسج الرخوة المجاورة، أما نسيجياً فتأخذ الخلايا العظمية الخبيثة أشكالاً متعددة pleomorphic أكثرها شيوعاً الخلايا المغزلية، و تشاهد أيضاً الخلايا الظهارية و المدورة الصغيرة Small cells Round و الخلايا العرطلة متعددة النواة Multinoculated Giant cells ، و الخلايا بلازماوية الشكل Plasmacytoid ، التشكل العظماني Osteoid يعتبر أساسياً لتشخيص الساركوما العظمية وقد يكون غزيراً أو بشكل خفيف متفرق.

التشخيص النسيجي النهائي للورم يعتمد بشكل أساسي على رؤية النسيج العظمي الخبيث.

تصنف الساركوما العظمية نسيجياً إلى أنماط عدّة هي⁽¹³⁾:

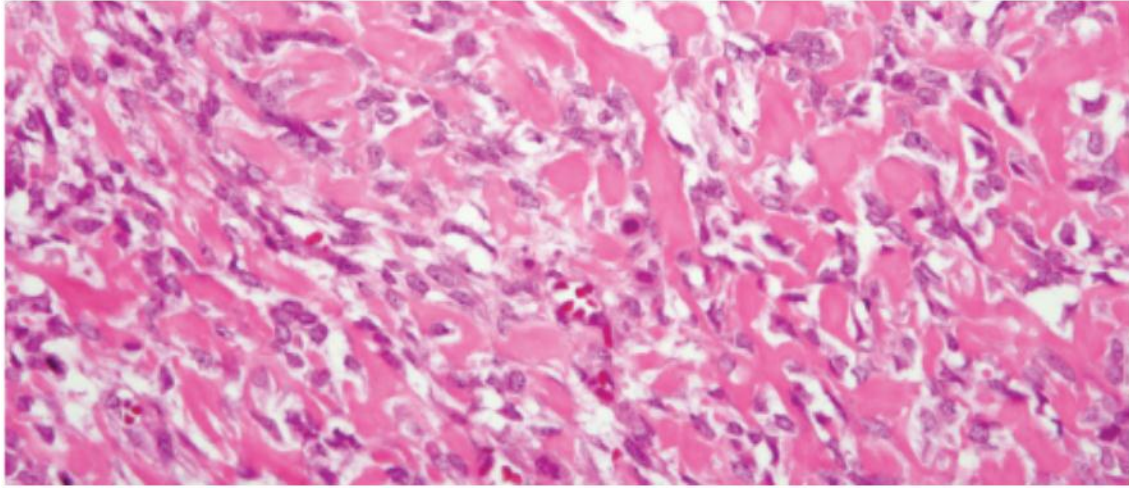
(1) الشكل الكلاسيكي Classical Osteosarcoma:

يشكل النمط الكلاسيكي حوالي 70-80% من أنماط الساركوما العظمية، وهو بدوره يقسم إلى ثلاثة أشكال بناء على غزارة المطرق الخلوي Matrix الذي تنتجه الخلايا الخبيثة وهي:

- Osteoblastic osteosarcoma: تكون على حساب الأرومات البانية للعظم وفيها يشكل النسيج العظماني Osteoid معظم المطرق الخلوي.
- Chondroblastic Osteosarcoma: وهنا تسيطر مركبة غضروفية ونميزها عن الساركوما الغضروفية بغياب النسيج العظماني Osteoid الذي تفرزه الخلايا الورمية وإيجابية الطفرات IDH1+ IDH2 على الخلايا الورمية في المطرق الخلوي.
- Fibroblastic Osteosarcoma: وفيها يكون النسيج العظماني قليلاً، وتتميز بتواجد الخلايا المغزلية Spindle cells بكثرة.

يُذكر أن القيمة الإنذارية لتقسيمات الأنماط النسيجية للساركوما العظمية الكلاسيكية غير مؤكدة إنّما تذكر لتسهيل التشخيص فقط.

- (2) **الساركوما العظمية الموسعة للأوعية Telangiectatic Osteosarcoma**: تشكل 4-11% من الأنماط النسيجية و كثيراً ما تتظاهر سريرياً بكسر مرضي و شعاعياً بأفات حالة و نسيجياً بمناطق كيسية صغيرة أو كبيرة مع قلة النسيج العظماني.
- (3) **الساركوما العظمية صغيرة الخلايا Small cell Osteosarcoma**: تشكل 1-4% من الأنماط، و تتميز بخلايا ورمية صغيرة تنتج كميات متفاوتة من النسيج العظماني، وقد يصعب تمييزها أحياناً عن ساركوما إيونغ أو اللمفوما.
- (4) **الساركوما العظمية حول السمحاق Periosteal Osteosarcoma**: تنشأ أيضاً من قشر العظم، و تتميز بكونها أوراماً متوسطة إلى عالية الدرجة لكن إنذارها أفضل نسبياً من الأنماط الكلاسيكية، و تنشأ أغلب هذه الأورام في القسم القريب من الظنبوب.
- (5) **الساركوما العظمية جانب العظم Parosteal Osteosarcoma**: من الأنماط منخفضة الدرجة و ينشأ من قشر العظم و يتظاهر بأفة مصلبة مع قاعدة عريضة و نادراً ما يغزو لب العظم وتعالج بالاستئصال الجراحي فقط.
- (6) **الساركوما العظمية داخل اللب منخفضة الدرجة Low grade intramedullary Osteosarcoma**: تشكل 1-2% من الأنماط وتأتي مع أعمار أكبر (وسطياً 30 سنة) عادة يكون الاستئصال الجراحي لوحده كافٍ، ومن النادر حدوث النكس أو وجود نقائل.
- هناك أيضاً الساركوما العظمية الثانوية والتي تنشأ من عظم مشعّ سابقاً أو تكون تالية لداء باجيت وتمتاز الأخيرة بإنذار سيء. هناك أيضاً الساركوما العظمية الفكية التي تشيع لدى الكبار بمنتصف الثلاثينات وتعتبر أوراماً منخفضة الدرجة، وفي بعض الحالات القليلة أو النادرة قد تلتبس الأمور ويحدث خلط وتداخل بين هذه الأنماط.
- إن دراسة النخر الورمي تحت المجهر قبل و بعد العلاج الكيماوي المشترك له أهمية كبيرة في الساركوما العظمية لإعتباره عاملاً إنذارياً هاماً في الساركوما العظمية حيث ترتبط نسبة النخر الورمي العالية بعد العلاج الكيماوي المبدئي مع تحسن في البقاء الخالية من المرض EFS و معدل البقاء العام OS.
- يشتمل نظام تصنيف النخر الورمي على أربع درجات : حيث يكون في الدرجة الأولى نخرأ قليلاً أو غائباً، وفي الثانية تكون نسبة النخر $> 90\%$ ، أي الخلايا الورمية الباقية أكثر من 10% ، أما الدرجة الثالثة فتكون نسبة النخر $< 90\%$ و في الرابعة لا توجد خلايا ورمية حيّة، أي نخر 100% . في مرضى الدرجتين 3 و 4 تكون الاستجابة جيدة على العلاج وتكون نسبة الفترة الخالية من المرض EFS بحدود 70-80% أما الدرجتين 1 و 2 فتكون الاستجابة سيئة على العلاج وتترافق مع EFS بحدود 40-50%.



الشكل (4) : ساركوما عظمية عالية الدرجة تظهر فيها الخلايا الورمية مع نسبة نواة/سيتوبلاسم عالية مع نوى مفرطة الكروماتين

العوامل الإنذارية: Prognostic Factors:

A. الساركوما الموضوعة :

تعدُّ نسبة النخر الورمي بعد العلاج الكيماوي المشارك أهم عامل إنذاري في الساركوما العظمية غير النّفائلية حيث ترتبط نسبة النخر الورمي العالية مع تحسن في البقايا الخالية من المرض EFS و معدل البقايا العام OS⁽¹⁴⁾.

تم دراسة بعض المعايير الشعاعية حيث ارتبط في إحدى الدراسات انخفاض قيمة القبط للمادة المشعة SUV من قبل خلايا الورم على صور PET SCAN بعد العلاج الكيماوي المبدئي باستجابة نسيجية جيدة لكنها إحصائياً لم تكن هامة في تحسين OS⁽¹⁵⁾.

أشارت العديد من الدراسات إلى أنّ حجم الورم⁽¹⁶⁾ يعتبر عاملاً إنذارياً هاماً في الأورام غير المنتقلة، في حين نفتت دراسات أخرى هذا الارتباط⁽¹⁷⁾، من المرجح أن يكون السبب هو اختلاف الطرق المتبعة بالقياس واختلاف تعريف واضح لمصطلح امتداد الورم، حيث اعتمدت بعض الدراسات طول الورم الفعلي ودراسات أخرى اعتمدت طول الورم النسبي (بالنسبة لكامل العظم)، وأخرى اعتمدت حجم الورم Tumor Volume لذلك نحن بحاجة إلى مزيد من الدراسات مع تقنيات قياس موحدة قبل القول بأن امتداد الورم يعدّ عاملاً إنذارياً هاماً.

ربطت دراسات عدة أخرى العلاقة بين موقع الورم⁽¹⁸⁾ في الجسم والإنذار من حيث أنّ الأورام بالهيكل المركزي Axial وبالقسم القريب للعظام Proximal لها إنذار أسوأ من الأورام بالقسم البعيد Distal . يذكر أنّ هناك علاقة أيضاً بين مكان الورم و الحجم، حيث يكون عادة حجم الورم صغير في الأورام الناشئة من القسم البعيد للعظام الطويلة.

إنَّ ارتفاع عيار **ALP و LDH** تم ربطه مع سوء إنذار الورم في بعض الدراسات، في إحدى الدراسات⁽¹⁹⁾ كان معدل EFS للمرضى مع فوسفاتاز قلووية طبيعية يساوي 88%، في حين انخفض حتى 46% للمرضى الذين كانت مستويات ALP عندهم عالية، لكن في الواقع هناك أمور عدّة تحدّ من فائدة هذه الأنزيمات كعوامل إنذارية منها أنَّ الارتفاع في مستوياتها لم يكن يترافق مع إنذار سيء في جميع الدراسات.

بعض العوامل الإنذارية الأخرى التي تم ذكرها في بعض الدراسات هي العمر عند التشخيص والجنس، حيث ارتبط الجنس المذكور والأعمار الأكبر بإنذار أسوأ، ذكر أيضاً أنَّ زيادة نسبة مشعر كتلة الوزن المتمثلة في حساب BMI عند التشخيص ارتبطت أيضاً بإنذار أسوأ⁽²⁰⁾.

إجمالاً فإنَّ معدل النخر الورمي يعدُّ العامل الإنذاري الأكثر اعتماداً في الساركوما العظمية الموضعة، أمّا باقي العوامل كزيادة حجم الورم، وموقع الورم في الهيكل المركزي، والعمر الكبير عند التشخيص، وارتفاع مشعر كتلة الجسم، وارتفاع عيار LDH و ALP فهي قد تشير إلى خطورة المرض و تحتاج إلى دراسات أخرى ذات جمهرة كبيرة تلقت علاجاً موحداً لاعتبارها عوامل إنذارية⁽²³⁾.

B. الساركوما العظمية النقائلية والناكسة:

ينخفض معدل البقاء العام OS بعد النكس ليصل إلى 25% تقريباً⁽²¹⁾، ويعدُّ العامل الإنذاري الأكثر أهمية في النكس هو القدرة على إجراء استئصال جراحي كامل لمواقع الورم كافة، في النكس الرئوي المعزول يتأثر الإنذار بشكل هام بعدد النقائل الرئوية وفيما إذا كانت بجهة واحدة أو بالجهتين حيث أنَّ وجود أكثر من نقيلة رئوية يحمل إنذاراً سيئاً. طول فترة الهجوم قبل النكس تعدّ أيضاً عاملاً إنذارياً حيث أن النكس في أول 24 شهراً يحمل إنذاراً سيئاً.

النكس الموضعي Local relapse يحمل إنذاراً سيئاً للغاية مع بقيا بين 0-15% وذلك أنه غالباً ما يترافق مع نقائل رئوية بشكل متزامن أو متأخر⁽²²⁾.

النتائج والعوامل الإنذارية في الساركوما العظمية النقائلية عند التشخيص هي نفسها بالنسبة للمرضى الناكس، وتكون البقاء عادة عند وجود نقائل عند التشخيص بحدود 20-30% لمدة 5 سنوات⁽²³⁾.

العلاج Treatment:

أولاً: علاج الساركوما العظمية الموضعة Treatment of Localized

:Osteosarcoma

تعتمد المعالجة بشكل أساسي على التشخيص المبكر والدقيق و المعالجة الكيماوية المشاركة و الجراحة المناسبة مع إمكانية حفظ الطرف إن أمكن ذلك. أما العلاج الشعاعي فلا دور له حيث يعتبر الورم معنداً على الأشعة Radiosistant ، ويمكن إعطاء علاج شعاعي لكل حالة على حدا عندما تكون حواف القطع الجراحية مصابة وغير قابلة للاستئصال. معدل البقاء Survival rate للساركوما العظمية الموضعة (غير النقائلية) بحدود 70%.

الجراحة Surgery:

المقاربة الجراحية تشمل الخزعة الجراحية Surgical biopsy متبوعة إما بالجراحة المنقذة للطرف Limb Salvage Surgery أو البتر الجراحي Amputation، علماً أن الاستئصال الكامل للورم يعدّ الهدف الأساسي للجراحة. أثناء الجراحة يجب أن يُزال الورم كاملاً عيانياً ومجهرياً مع حواف سليمة من النسيج الطبيعي لمنع النكس الموضعي، حيث أن الحواف المصابة وقلة النخر الورمي تترافق مع معدل نكس موضعي أعلى.

تشمل مضادات استطباب الجراحة المنقذة للطرف كل من (24):

- 1) اكتناف الورم للحزمة الوعائية العصبية للطرف.
- 2) إنزراعات ورمية ضمن البنى المجاورة بسبب كسر مرضي.
- 3) عدم كفاية النسيج الرخوة المحيطة للإغلاق الجراحي.

في العقود الأخيرة، حوالي 85% من المرضى المصابين أجروا الجراحة مع المحافظة على الطرف. إذا تم تحقيق حواف سليمة كافية فإن معدل النكس الموضعي بعد الجراحة المنقذة والبتر متساوي.

يسبق المعالجة الجراحية عادة علاج كيميائي ما قبل الجراحة Preoperative Chemotherapy و يعتبر تأخير الجراحة حتى إعطاء العلاج الكيميائي المشارك Neoadjuvant Chemotherapy هو المقاربة المعيارية.

المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي لها عدة فوائد (25) :

- 1) إنقاص الورم حول الورم وتقليص حجم الورم وبالتالي تصبح الجراحة أسهل وأقل عدوانية.
- 2) القضاء على النقائل المجهرية Micrometastases التي تكون موجودة عادةً في 80-90% من الحالات.
- 3) تقييم حساسية الورم البدئي على العلاج الكيميائي والتي لها قيمة إنذارية مهمة ، حيث أن معدل نخر ورمي أكثر من 90% يعتبر علامة استجابة جيدة Good Response

يحدد نوع العمل الجراحي بموقع الورم وحجمه وامتداده لخارج العظم، و وجود نقائل بعيدة، و عمر المريض، و النضج الهيكلي، و خيار المريض. إذا كانت المعالجة المنقذة للطرف لا تحقق استئصالاً كاملاً للورم، عندها يستطب البتر.

معايير استخدام الجراحة المنقذة للطرف Limb Sparing Surgery Guidelines (26):

- لا يوجد اكتناف للحزمة الوعائية العصبية بالورم.
- القدرة على إجراء استئصال واسع للعظم مع عضلات سليمة محيطة من الاتجاهات كافة.
- القدرة على استئصال كامل لكل أماكن الخزعات السابقة وكل النسيج المشتبه بإصابتها.
- إعادة بناء Reconstruction تسمح بحركة كافية.

المعالجة الكيماوية : Chemotherapy

إنّ استخدام العلاج الكيماوي في التدبير نتج عنه تحسن هام في فترة البقاء الخالية من المرض-Disease free survival ، حيث إنّ أكثر من 80-90% من المرضى المعالجين جراحياً فقط دون علاج كيماوي سوف يحدث لديهم نكس نقائلي. يشمل العلاج الكيماوي متعدد العوامل للـساركوما العظمية كلاً من الأدوية التالية : جرعات عالية من الميثوتريكسات High-dose Methotrexate ودوكسوروبيسين Doxorubicin(Adriamycin) و سيسبلاتين Cisplatin ضمن خطة تسمى إختصاراً MAP⁽²⁷⁾.

و كذلك من الأدوية التي أظهرت فعالية تجاه الـساركوما العظمية هي : إيفوسفاميد Ifosfamide و إيتوبوسيد Etoposide ، لكن لم يظهر استخدامها في البداية لمعالجة الورم الموضّع غير النقائلي زيادة في معدل البقاء⁽²⁸⁾.

جدول(2): البروتوكول العلاجي للـساركوما العظمية الموضعة (A) و النقائلية (B) حسب بروتوكول COG AOST0331 .

A) Schema of typical administration scheduled for MAP therapy for osteosarcoma

Week	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
Chemo	A			M	M	A				M	M	surgery	A			M	M	A			M	M	A		M	M	A		M	M
	P					P						P					P													

A = Doxorubicin 75 mg/m² continuous infusion over 48 h

P = Cisplatin 60 mg/m²/day × 2 days

M = Methotrexate 12 gm/m² × 1 dose, maximum dose 20 gm*

B) Schema of MAP chemotherapy plus ifosfamide and etoposide

Week	1	4	5	6	9	10	11	12	15	16	19	20	23	24	27	28	31	32	35	36	39	40
Chemo	A	M	M	A	M	M	surgery	A	M	I	M	A	M	I	M	A	M	I	M	A	M	M
	P			P				P		E		i		E		P		E		I		

A = Doxorubicin 75 mg/m² continuous infusion over 48 h

P = Cisplatin 60 mg/m²/day × 2 days

M = Methotrexate 12 gm/m² × 1 dose, maximum dose 20 g

I = Ifosfamide 2.8 gm/m²/day × 5 days

i = Ifosfamide 3 gm/m²/day × 3 days

E = Etoposide 100 mg/m²/day × 5 days

* Methotrexate is administered in 1 l of D5W ¼ NS with 50 mEq of sodium bicarbonate per liter over 4 h Hydration is administered to achieve a urine output of 1400–1600 ml/m² for each 24-h period and a urine pH greater than 7.0

ثانياً: علاج الساركوما العظمية النّقائليّة عند التشخيص Treatment of :Metastatic Osteosarcoma

إن 20% من المرضى المشخص لهم الساركوما العظمية يكون لديهم نقائل بعيدة عند التشخيص، ونسبة البقية تكون بحدود 10-40%. وبسبب الإنذار السيء للنّقايل فإنّها تعالج في البداية بخمس أدوية وهي MAP مع إضافة Ifosfamide و Etoposide ، إنّ إضافة ايفوسفاميد و إيتوبوسيد حسنت من الاستجابة ولكن لم يلاحظ تحسن في معدل البقية حتى الآن.

يجرى التدبير الجراحي للورم البدئي كما لو أنّه غير نقائلي، وعندما يكون مكان الورم غير قابل للاستئصال الجراحي عندها من الممكن أن نلجأ للعلاج الشعاعي كتدبير موضعي على الرغم من أنّ الورم غير حساس على العلاج الشعاعي، ويستخدم العلاج الشعاعي عادة كإحدى الوسائل في علاج الأورام المتوضّعة في العنق والرأس لصعوبة التداخل الجراحي هناك.

يعدّ الاستئصال الجراحي الكامل للنّقايل إن أمكن مكوناً هاماً في علاج المرض المنتقل. حوالي ثلث المرضى مع نقائل صدرية لديهم عقيدات غير مرئية على الطبقي المحوري CT و لكن يمكن كشفها أثناء العمل الجراحي بجس كامل الرئتين Palpitation، ولذلك فإنّه يوصى بفتح الصدر Thoractomy كتدبير هام للنّقايل الرئويّة. المرضى مع نقائل رئويّة بجهة واحدة يجب أن يخضعوا لفتح صدر بالجهة المقابلة لنفي نقائل غير مرئية على الطبقي المحوري.

ثالثاً: علاج الساركوما العظمية النّاكسة Treatment of Relapsed :Osteosarcoma

في أكثر من 85% من الحالات يحدث النكس في الرئتين، وفي نسبة مهمة من المرضى فإنّ الرئتين هي المكان الوحيد للنكس. يعتبر إنذار نكس الساركوما العظمية سيئاً جداً، يعتمد العلاج بشكل أساسي على الأستئصال الجراحي لكامل أماكن النكس إضافة الى العلاج الكيماوي، فالمرضى الذين أجري لهم استئصال جراحي لكامل أماكن النكس كان الإنذار أفضل من الذين لم يجر لهم استئصال كامل⁽²⁹⁾.

لا يعرف حتى الآن إذا كان العلاج الكيماوي يحسن البقية في المرض النّاكس، و من المعالجات المستخدمة ايفوسفاميد بجرعات عالية مع إيتوبوسيد أو بدونه، وكذلك يمكن استخدام Gemcitabine مع Docitaxel.

يمكن أن يستخدم العلاج الشعاعي كإجراء تلطيفي Palliative خاصة مع النّقايل العظمية المؤلمة . تم استخدام العلاج الشعاعي بالحزمة المجسمة Stereotactic beam body Radiotherapy بنجاح لعلاج النّقايل الرئويّة المتعددة عندما لا يمكن إجراء العلاج الجراحي.

رابعاً: أدوية جديدة قيد الاختبار New Agent under investigation:

يتم حالياً دراسة المعالجات ذات الأساس البيولوجي مثل البيفوسفونات Biphosphonate والمعالجات الهدفية مثل Denosumab ، Interferon ، Trastuzumab ، أضداد مستقبلات عامل النمو المشبه بالإنسولين-1، العامل الحاث للبالعات والعدلات .

يوجد تعبير مفرط Overexpression لمستقبلات عامل النمو الإنساني البشريوية HER2 في بعض الأورام مثل سرطان الثدي والسراركوما العظمية. أظهرت المعالجة الهدفية بالأضداد وحيدة النسيلة التي تستهدف HER2 مثل Trastuzumab تحسناً بالبقيا عند استخدامها مع العلاج الكيماوي في سرطان الثدي، أما فائدتها في السراركوما العظمية فهي مثار جدل Controversial. العلاج المناعي باستخدام MTP-PE المستخلص من لقاح العصية السلية أظهر تحسناً في البقيا وتم إضافته إلى البروتوكولات العلاجية في بعض الدول لكنه لم يظهر تحسناً في الفترة الخالية من المرض Event-free survival. أدوية مثل Gemcitabine و Docitaxel أظهرت فعالية مضادة للورم في المرض الناكس المعتمد واستخدمت كخط علاجي ثانٍ.

أظهرت إحدى الدراسات المجراة من قبل POG (Pediatric oncology group) أنّ استخدام MTP-PE وهي مادة موجودة في جدار العصية السلية وداخلة في تركيب لقاح السل BCG-قد زاد معدل البقيا العام لـ 5 سنوات Overall survival من 70% إلى 78% لكن بدون زيادة في الفترة الخالية من المرض Event-free survival، وهو حالياً يستخدم فقط في أوروبا(30).

المراقبة بعد إنهاء المعالجة Post-treatment Surveillance:

- طبقي محوري للصدر كل 3 أشهر أول سنتين ثم كل 6 أشهر بالسنة الثالثة ثم كل سنة بالرابعة والخامسة.
- صورة بسيطة للصدر سنوياً بعد آخر طبقي محوري للصدر.
- تقييم للموقع البدئي كل 3 أشهر أول سنتين، ثم كل 6 أشهر لثلاث سنوات، ثم سنوياً لخمس سنوات.

الفصل الثاني

المواد والطرائق

هدف البحث :

تهدف هذه الدراسة إلى:

- حساب معدل البقيا العام والبقيا الخالية من المرض.
- تسليط الضوء على العوامل الإنذارية التي قد تلعب دوراً هاماً في البقيا وتحديد أهميتها : (العمر عند التشخيص ، الجنس ، الموقع البدني للورم ، وجود نقائل بعيدة، نوع الجراحة المجراة ،ارتفاع الفوسفاتاز القلوية و LDH)

عينة البحث :

شمل هذا البحث الأطفال المصابين بالسرطان العظمي في المراحل الباكرة والمتقدمة المشخصين و المعالجين في شعبة الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي في الفترة الزمنية الممتدة ما بين 2005 – 2015 وبلغ عدد الحالات 28 حالة.

معايير الإدخال في الدراسة :

- الأطفال بعمر 14 سنة فما دون .
- عدم تلقي أي علاج سابق .

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- حالات عدم توفر كامل المعلومات المتعلقة بتفاصيل الورم ، و عدم وجود معلومات توثق حالة المرضى بعد 5 سنوات من التشخيص من ناحية النكس، ترقى المرض أو الوفاة .

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 28 مريضاً بتشخيص Osteosarcoma

مواد و طرق البحث :

تصميم البحث : دراسة وصفية راجعة (Retrospective Descriptive study)

مكان البحث : شعبة الدم و الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق .

تمت العودة إلى أرشيف و أضاير المرضى المُشخّص لهم السّاركوما العظميّة الذين تلقوا العلاج و حققوا معايير الإدخال في الدراسة ، في شعبة الدم و الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة ما بين 2005 حتى 2015 .

طريقة البحث:

العودة إلى سجلات المرضى الذين شخّص لهم السّاركوما العظميّة خلال الفترة المذكورة وتوثيق البيانات التالية :

- اسم المريض
- الجنس
- تاريخ التشخيص
- العمر عند التشخيص
- المكان البدئي للورم
- وجود النقائل البعيدة
- نوع التداخل الجراحي
- عيار ALP
- عيار LDH
- تاريخ آخر متابعة
- تاريخ الوفاة
- سبب الوفاة

ثم دراسة العوامل الإنذارية كمايلي :

- حساب معدّل البقيا العام ومعدل البقيا الخالية من المرض لمدة 5سنوات لجميع أفراد العينة.
- تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعات وفق كل عامل إنذاري.
- حساب معدّل البقيا العام لكل مجموعة من المجموعات السابقة.

و ذلك من خلال استخدام البرنامج الاحصائي SPSS v22.

- تتم وضع التشخيص النهائي للسرطان كوما العظمي لدى المرضى عن طريق الأدلة النسيجية (الخزعة أو الاستئصال الجراحي).
- شمل التقييم السريري: أخذ قصة مرضية وعائلية مفصلة و فحص سريري
- شمل التقييم المخبري : تعداد دم كامل (CBC) ، (ALP) و (LDH) و وظائف الكلية والكبد.
- شمل التقييم التصويري و الشعاعي :
- دراسة شعاعية لموقع الورم البدني بالتصوير الطبقي المحوري (CT) أو الرنين المغناطيسي (MRI) مع الصورة الشعاعية البسيطة للطرف.
- تصوير طبقي محوري للصدر أو صورة شعاعية بسيطة للصدر.
- ومضان العظام الموسوم بالتكنسيوم المشع.
- إيكو قلب و تخطيط سمع.

الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 22) وكذلك برنامج Excel 2013. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 ($P \text{ value} < 0.05$) هامة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical) :

- المتغيرات الكيفية: قمنا بالاعتماد على الأرقام ، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart) .
- المتغيرات الكمية: تم استخدام المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري ، الوسيط و المجال .

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- تم اختبار الفروق و المقارنة في المتغيرات الكيفية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi – square test) و التعبير عنه ب " X^2 " .

- تم استخدام طريقة Kaplan-Meier لحساب البقيا الكلية (OS) و البقيا الخالية من النكس (RFS) بفواصل ثقة 95% (95% CI) ، و تمت المقارنة بين الفئات باستخدام طريقة log-rank.

البروتوكول العلاجي المتبع لمرضى البحث (OS 2005):

تم تصنيف المرضى إلى أربع مجموعات :

(1) الساركوما العظمية القابلة للإستئصال الجراحي الكامل دون نقائل:

- ◀ قبل الجراحة : علاج كيميائي ب 3 أسواط VP16-IFO
- ◀ الجراحة : استئصال تام مجهرياً و ذلك في اليوم الـ 21-25 من آخر شوط كيميائي
- ◀ بعد الجراحة : علاج كيميائي بدءاً من اليوم 15 للجراحة حسب الاستجابة للعلاج :
- مجموعة ذات استجابة جيدة (النسبة الوسطية للخلايا الحية أقل من 10%) : علاج كيميائي ب 4 أسواط أخرى VP16-IFO
- مجموعة ذات استجابة سيئة (النسبة الوسطية للخلايا الحية أكثر من 10%) : علاج كيميائي ب 5 أسواط CIS-ADRIA .

(2) الساركوما العظمية مع إنتقالات رئوية:

- ◀ قبل الجراحة : علاج كيميائي ب 3 أسواط VP16-IFO
- ◀ الجراحة : استئصال تام مجهرياً للورم و ذلك في اليوم الـ 21-25 من آخر شوط كيميائي + استئصال كافة النقائل الرئوية في نفس الوقت أو في وقت آخر .
- ◀ بعد الجراحة : علاج كيميائي بدءاً من اليوم 15 للجراحة ب 5 أسواط CIS-ADRIA (تعامل معاملة المجموعة سيئة الاستجابة).

(3) الساركوما العظمية مع انتقالات عظمية :

- ◀ قبل الجراحة : علاج كيميائي ب 3 أسواط VP16-IFO ، تقيم بعدها الاستجابة بومضان العظام بالتكنسيوم المشع.
- ◀ الجراحة : استئصال تام مجهرياً للورم البدئي مع استئصال للنقائل في حال عددها قليل و ممكنة الاستئصال ، وفي حال عدم إمكانية الاستئصال يعطى علاج شعاعي لأماكن الانتقالات .
- ◀ بعد الجراحة أو الأشعة : علاج كيميائي بدءاً من اليوم 15 للجراحة ب 5 أسواط CIS-ADRIA (تعامل معاملة المجموعة سيئة الاستجابة).

(4) الساركوما العظمية غير القابلة للاستئصال الجراحي الكامل دون انتقالات :

- ◀ قبل الجراحة : علاج كيميائي ب 3 أسواط VP16-IFO ، تقيم بعدها الاستجابة بومضان العظام بالتكنسيوم المشع.
- ◀ المعالجة الموضعية تقوم على المعالجة الشعاعية .
- ◀ بعد الأشعة : علاج كيميائي ب 5 أسواط CIS-ADRIA .

شوط VP16-IFO يتضمن :

- Ifosphamide : 1 غ/م 2 بالأيام 1 و 2 و 3 و 4 تسريب وريدي خلال 3 ساعات مع سوائل إمهاء وريدية لمدة 24 ساعة + Mesna .
- VP16 : 75 مغ/م 2 بالأيام 1 و 2 و 3 و 4 تسريب وريدي خلال ساعتين مع سيروم ملحي.

شوط CIS-ADRIA يتضمن :

- سيسبلاتين (Cisplatin) : 120 مغ/م² في اليوم 1 مع إعطاء سوائل إمهاء وريدية لمدة 24 ساعة بعد الجرعة.
- أدرياميسين (Adriamycin) : 37.5 مغ/م² في اليومين 1 و 2 تسريب وريدي خلال 6 ساعات مع سيروم سكري.

تطبيق الأنشطة العلاجية السابقة بفاصل 3 أسابيع.

قمنا بحساب البقيا الكلية (OS) و البقيا الخالية من المرض (EFS) كما يلي :

- **البقيا الكلية (OS) (overall survival) :** من تاريخ الدخول في الدراسة حتى حدوث الوفاة لأي سبب أو إلى آخر زيارة متابعة .
- **البقيا الخالية من المرض (EFS) (Event Free Survival) :** من تاريخ الدخول في الدراسة حتى حدوث النكس أو ترقى المرض .

الفصل الثالث

النتائج

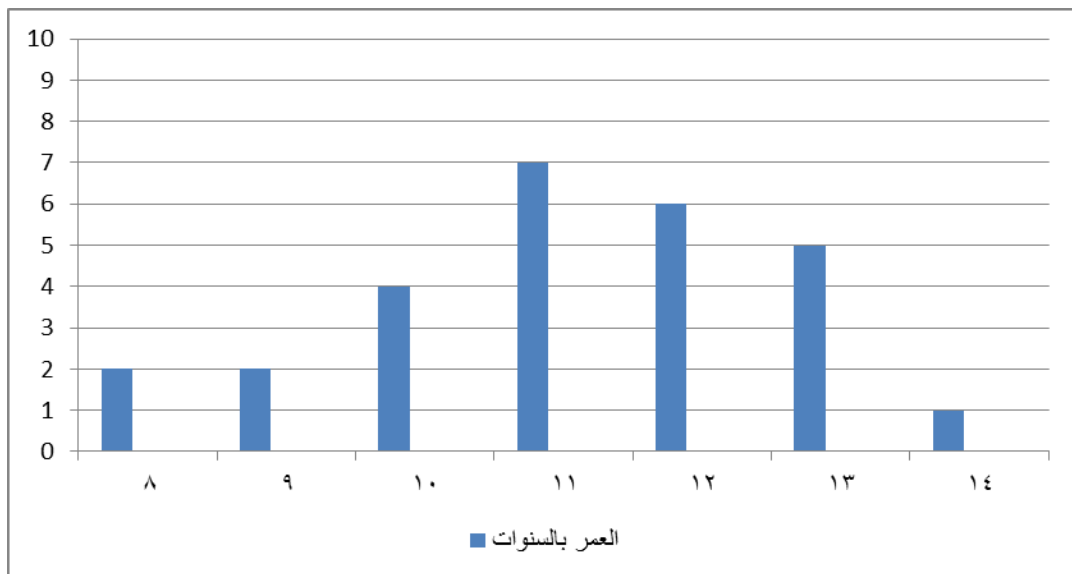
❖ توزّع أفراد البحث حسب العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى المشمولين في البحث 11.25 سنة و قد تراوحت الأعمار ما بين 8-14 سنة .

يوضّح الجدول (3) و الشكل (5) توزّع مرضى البحث وفقاً للعمر.

الجدول (3a) : توزّع المرضى في البحث حسب العمر بعد تصنيفهم الى مجموعتين		
العمر	عدد الحالات	النسبة المئوية
< 10 سنوات	20	71.42%
≥ 10 سنوات	8	28.55%

الجدول (3b) : توزّع المرضى في البحث حسب العمر							
العمر بالسنوات	8	9	10	11	12	13	14
عدد الحالات	2	2	4	7	6	5	2



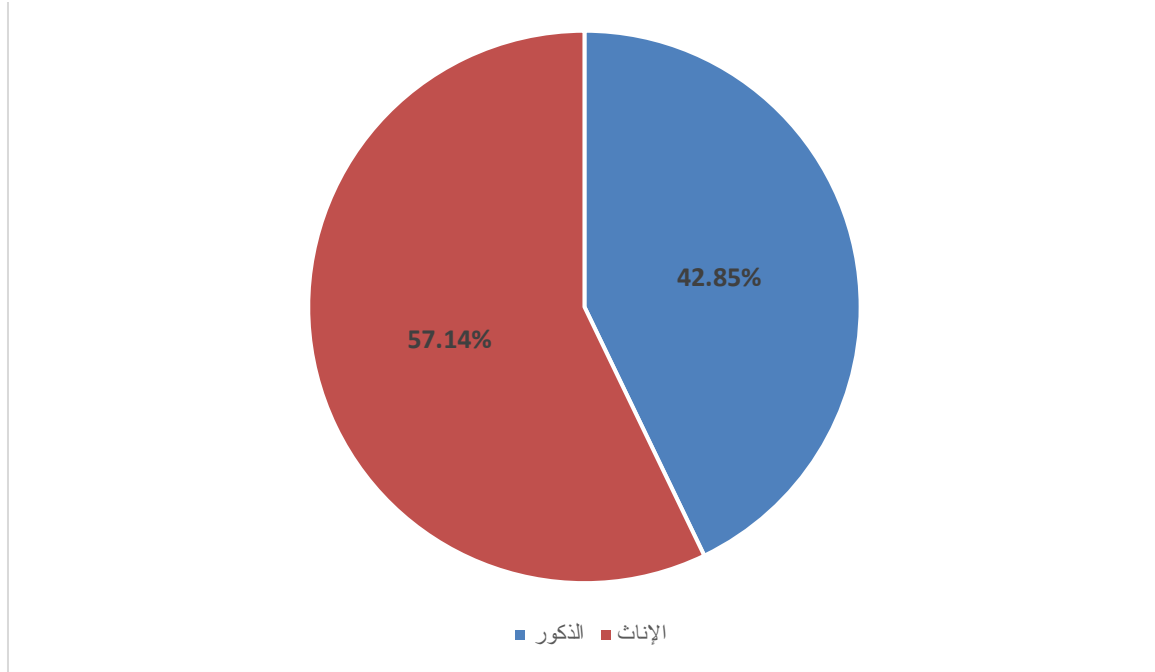
الشكل (5) : توزّع مرضى البحث حسب العمر

❖ توزع أفراد البحث حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور في عينة البحث 12 مريضاً بنسبة 42.85 %، في حين بلغ عدد الإناث 16 مريضةً بنسبة 57.14 %.

كما هو موضّح في الجدول (4) و الشكل (6).

الجدول (4) : توزع المرضى في البحث حسب الجنس		
الجنس	عدد الحالات	النسبة المئوية
الذكور	12 مريض	42.85%
الإناث	16 مريضة	57.14%

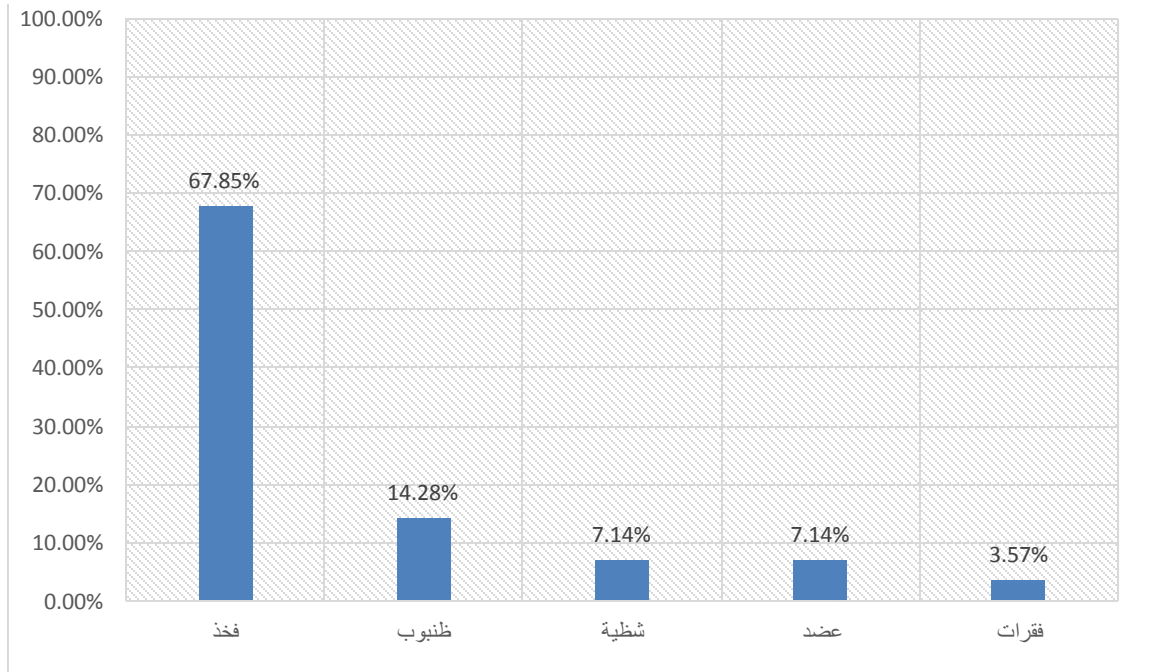


الشكل (6) توزع مرضى البحث حسب الجنس

❖ توزع أفراد البحث حسب الموقع البدني للورم:

كان الموقع البدني الأكثر شيوعاً للورم هو العظام الطويلة حول الركبة خاصة عظم الفخذ بنسبة 67.85% يوضح الجدول (5) و الشكل (7) توزع أفراد البحث حسب الموضع البدني للورم العظمي:

الجدول (5) : توزع مرضى البحث حسب الموقع البدني للورم		
النسبة المئوية	عدد المرضى	الموقع البدني
67.85%	19	فخذ
14.28%	4	ظنبوب
7.14%	2	شظية
7.14%	2	عضد
3.57%	1	فقرات
100%	28	المجموع



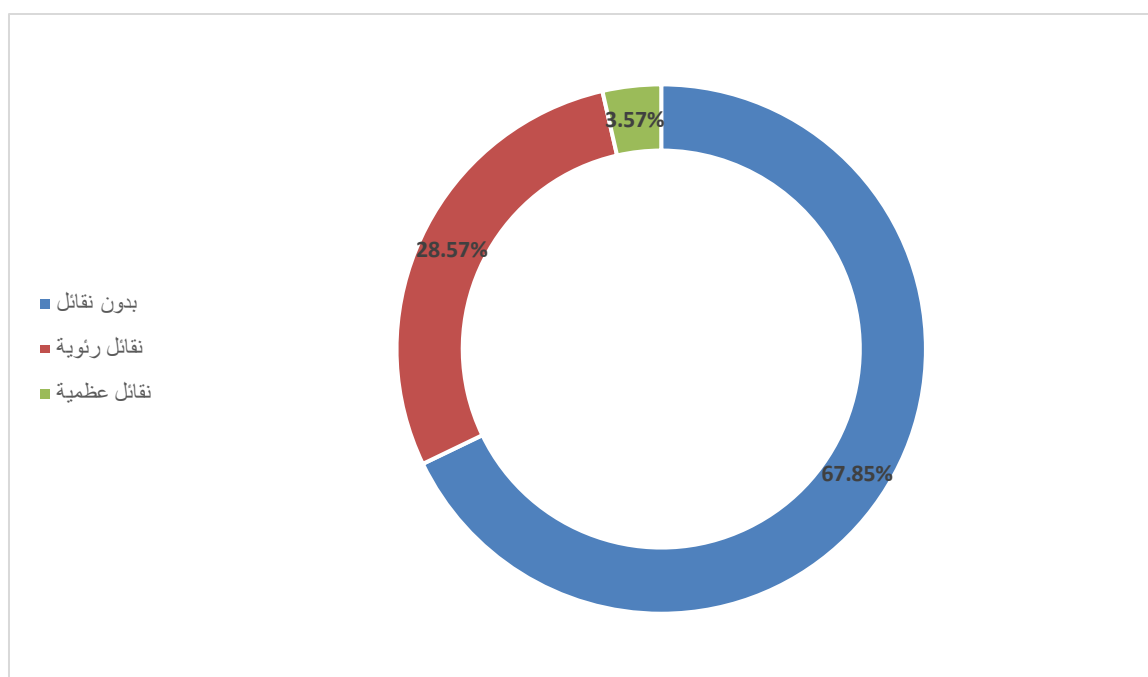
الشكل (7) توزع مرضى البحث حسب المكان البدني للورم

❖ توزّع أفراد البحث حسب وجود النّقائل عند التشخيص:

بلغ عدد المرضى مع نقائل عند التشخيص في عينة البحث 9 مرضى بنسبة 32.14 %، منهم 8 بنقائل رئويّة و مريض واحد مع نقائل عظمية، في حين بلغ عدد المرضى بدون نقائل 19 مريضاً بنسبة 67.85 %.

كما هو موضّح في الجدول (6) و الشكل (8) .

الجدول (6) : توزّع المرضى في البحث حسب وجود النّقائل وقت التشخيص		
النقائل	عدد الحالات	النسبة المئوية
بدون نقائل	19	67.85%
مع نقائل رئويّة عظمية	8	28.57%
	1	3.57%
المجموع	28	100%



الشكل (8): توزّع مرضى البحث وجود النّقائل و مكانها.

❖ توزّع أفراد البحث حسب ارتفاع قيمة الفوسفاتاز القلوية ALP:

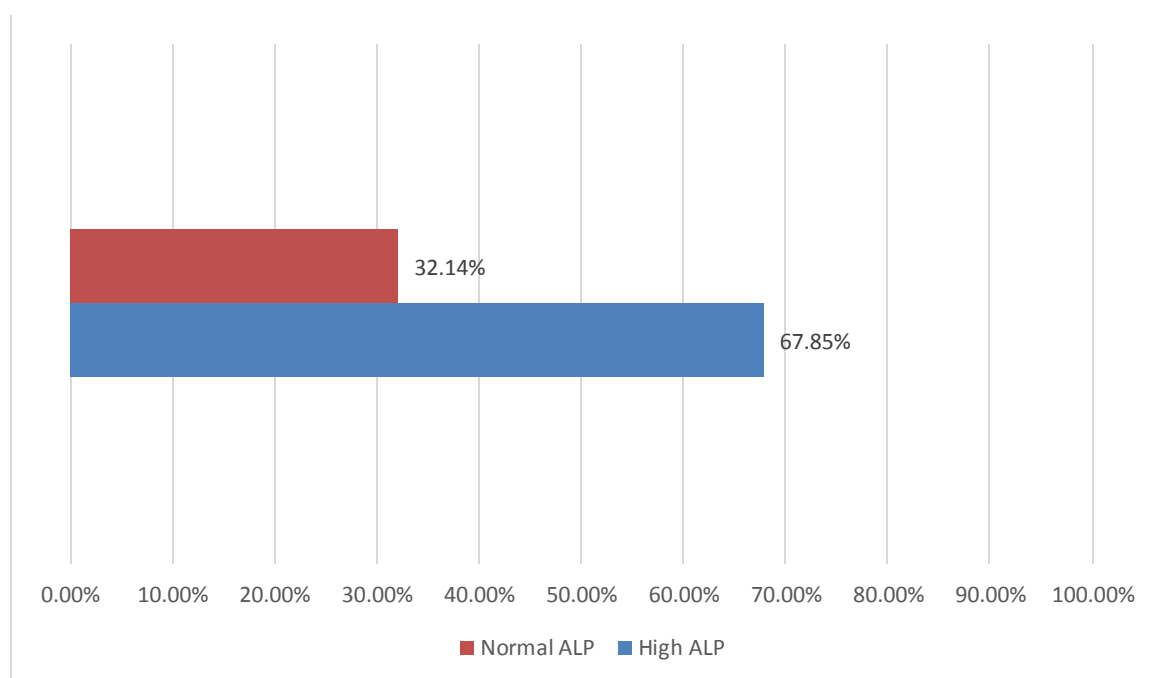
أثناء دراسة ملفات المرضى وجد ارتفاع قيمة ALP لدى 19 مريضاً بنسبة 67.85% ، في حين كانت قيم ALP طبيعية لدى المرضى الـ 9 الباقين، كما هو موضّح في الجدول (8) و الشكل (9) .

تم اعتماد مرجع Harriet lane Handbook 21th ed للقيم الطبيعية لـALP وفق التالي:

ALKALINE PHOSPHATASE ⁴		
(Major sources: Liver, bone, intestinal mucosa, placenta, and kidney)		
Infant	150–420 U/L	150–420 U/L
2–10 yr	100–320 U/L	100–320 U/L
Adolescent male	100–390 U/L	100–390 U/L
Adolescent female	100–320 U/L	100–320 U/L
Adult	30–120 U/L	30–120 U/L

جدول (7) : يوضح القيم الطبيعية لـ ALP حسب العمر من مرجع Harriet lane

الجدول (8) : توزّع المرضى في البحث حسب ارتفاع قيمة ALP		
النسبة المئوية	عدد الحالات	ALP
67.85%	19 مريض	↑
32.14%	9 مرضى	↔



الشكل (9) توزّع مرضى البحث حسب ارتفاع ALP

❖ توزع أفراد البحث حسب ارتفاع قيمة نازعة هيدروجين اللاكتات LDH :

أثناء دراسة ملفات المرضى وجد ارتفاع قيمة LDH لدى 5 مرضى بنسبة 17.85% ، في حين كانت قيم LDH طبيعية لدى المرضى الـ 23 الباقين، كما هو موضح في الجدول (10) و الشكل (10) .

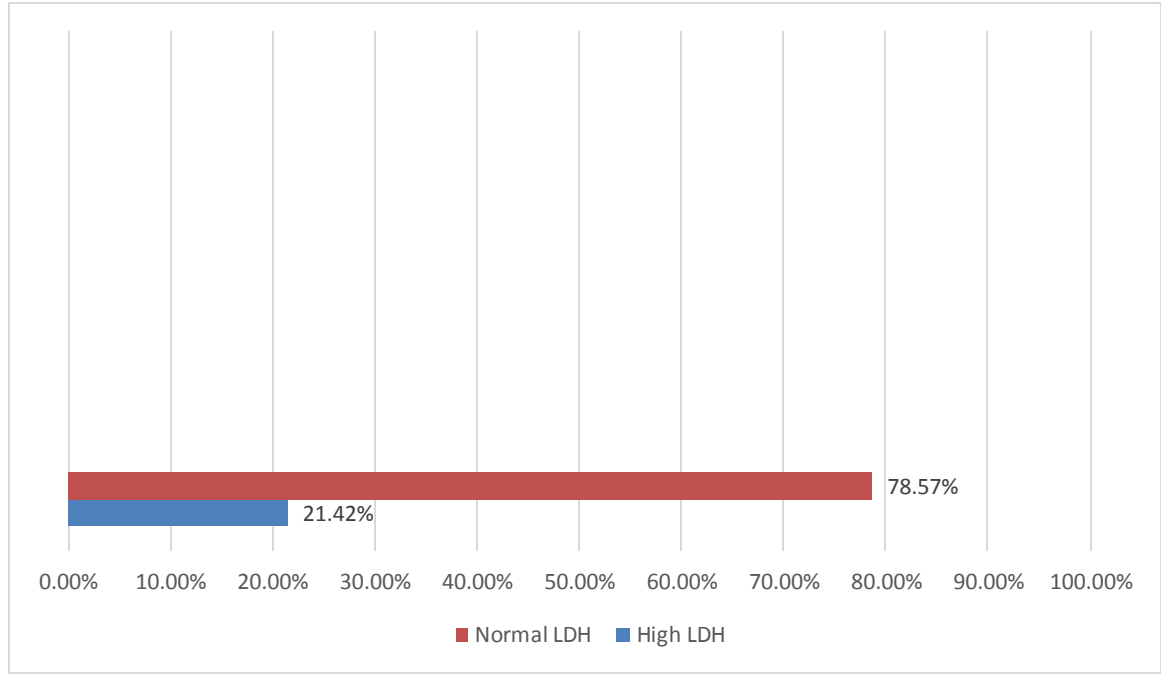
تم اعتماد مرجع Harriet lane Handbook 21th ed للقيم الطبيعية لـ LDH وفق التالي:

LACTATE DEHYDROGENASE (AT 37°C)²

(Major sources: Myocardium, liver, skeletal muscle, erythrocytes, platelets, and lymph nodes)		
0-4 days	290-775 U/L	290-775 U/L
4-10 days	545-2000 U/L	545-2000 U/L
10 days-24 mo	180-430 U/L	180-430 U/L
24 mo-12 yr	110-295 U/L	110-295 U/L
>12 yr	100-190 U/L	100-190 U/L

جدول (9) : يوضح القيم الطبيعية لـ LDH حسب العمر من مرجع Harriet lane

الجدول (10) : توزع المرضى في البحث حسب ارتفاع قيمة LDH		
النسبة المئوية	عدد الحالات	LDH
%21.42	6 مرضى	↑
%78.57	22 مريض	↔



الشكل (10) توزع مرضى البحث حسب ارتفاع قيمة LDH

❖ نتائج العلاج بعد فترة المتابعة:

بلغت مدة متابعة المرضى 60 شهراً تقريباً، خلال فترة متابعة مرضى البحث البالغ عددهم 28 مريضاً ، حدث ترقى للمرض لدى 3 مرضى (10.71%)، و تم توثيق حدوث النكس لدى 11 مريضاً (39.28%)، 7 منهم نكس رئوي معزول و2 منهم موضعي و2 نكس مشترك موضعي مع نقائل رئوية.

حدثت الوفاة لدى 12 مريض (42.85%) (11 مريضاً مع حدوث نكس أو ترقى للمرض ، مريض واحد دون نكس أو ترقى بسبب قصور كلوي حاد). وقد أكمل 13 مريضاً (46.42%) فترة المتابعة مع هجوع كامل للمرض Remission .

كما هو موضح في الجدول (11) .

الجدول (11) : نتائج العلاج لدى مرضى البحث خلال فترة المتابعة		
النسبة المئوية	عدد الحالات	النتائج
7.14%	2	ترقي المرض مع وفاة
3.57%	1	ترقي المرض دون وفاة
7.14%	2	نكس دون وفاة
32.14%	9	نكس مع وفاة
3.57%	1	وفاة دون نكس أو ترقي
46.42%	13	هجوم للمرض دون نكس أو ترقي أو وفاة
100%	28	المجموع

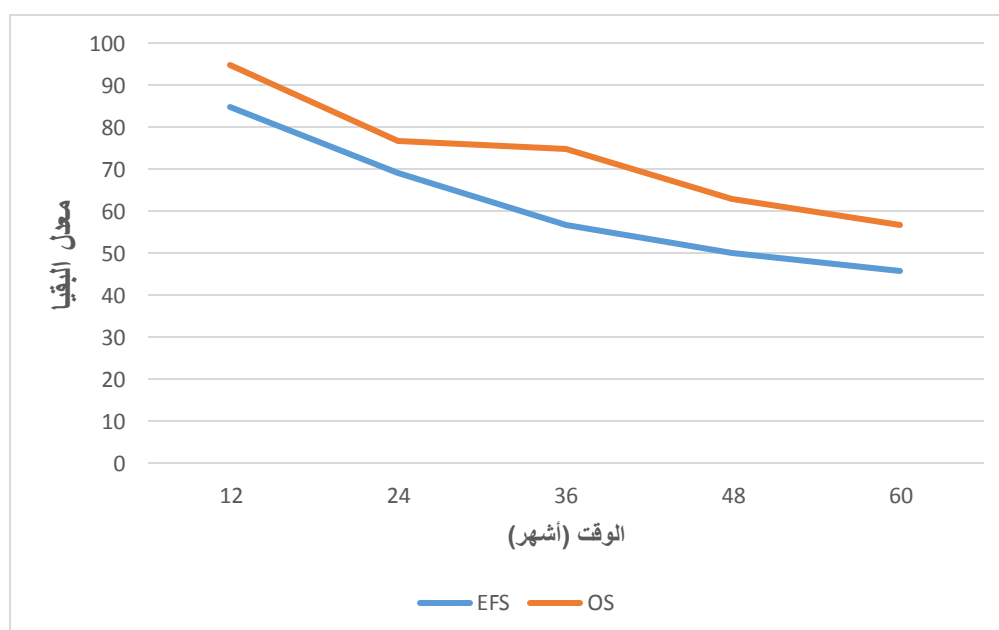
أي بلغ عدد المرضى الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث نكس أو ترقي للمرض أو وفاة 13 مريضاً. و بالتالي فإنّ معدّل البقاء الخالية من المرض (5- year EFS) هي :

46.4%

و بلغ عدد المرضى الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث وفاة 16 مريضاً. و بالتالي فإنّ معدّل البقاء الكلية (5 – year OS) هي:

57.1%

يوضّح الشكل (11) منحنى البقاء الخالية من المرض (EFS) و البقاء الكلية (OS) (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى البحث.



الشكل (11) : منحنى البقاء الكلية و البقاء الخالية من المرض (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى البحث

الجدول (12) : نتائج العلاج لدى المرضى مع ورم موضع Localized خلال فترة المتابعة		
النسبة المئوية	عدد الحالات	النتائج
0%	-	ترقي المرض مع وفاة
5.26%	1	ترقي المرض دون وفاة
5.26%	1	نكس دون وفاة
21.05%	4	نكس مع وفاة
5.26%	1	وفاة دون نكس أو ترقي
63.15%	12	هجوم للمرض دون نكس أو ترقي أو وفاة
100%	19	المجموع

أي بلغ عدد المرضى مع ورم موضع الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث نكس أو ترقي للمرض أو وفاة 12 مريضاً. و بالتالي فإنَّ معدّل البقيا الخالية من المرض (5- year EFS) هي: **63.1%**.

و بلغ عدد المرضى مع ورم موضع الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث وفاة 14 مريضاً. و بالتالي فإنَّ معدّل البقيا الكلية (5 – year OS) هي: **73.6%**.

الجدول (13) : نتائج العلاج لدى المرضى مع ورم نقائلي Metastatic خلال فترة المتابعة		
النسبة المئوية	عدد الحالات	النتائج
22.22%	2	ترقي المرض مع وفاة
-	-	ترقي المرض دون وفاة
11.11%	1	نكس دون وفاة
55.55%	5	نكس مع وفاة
-	-	وفاة دون نكس أو ترقي
22.22%	1	هجوم للمرض دون نكس أو ترقي أو وفاة
100%	9	المجموع

أي بلغ عدد المرضى مع ورم نقائلي الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث نكس أو ترقي للمرض أو وفاة مريضاً واحداً، و بالتالي فإنَّ معدّل البقيا الخالية من المرض للمرضى النقائليين (5- year EFS) هي: **11.1%**.

و بلغ عدد المرضى مع ورم نقائلي عند التشخيص الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث وفاة مريضين اثنين، و بالتالي فإنَّ معدّل البقيا الكلية (5 – year OS) للمرضى النقائليين هي: **22.2%**.

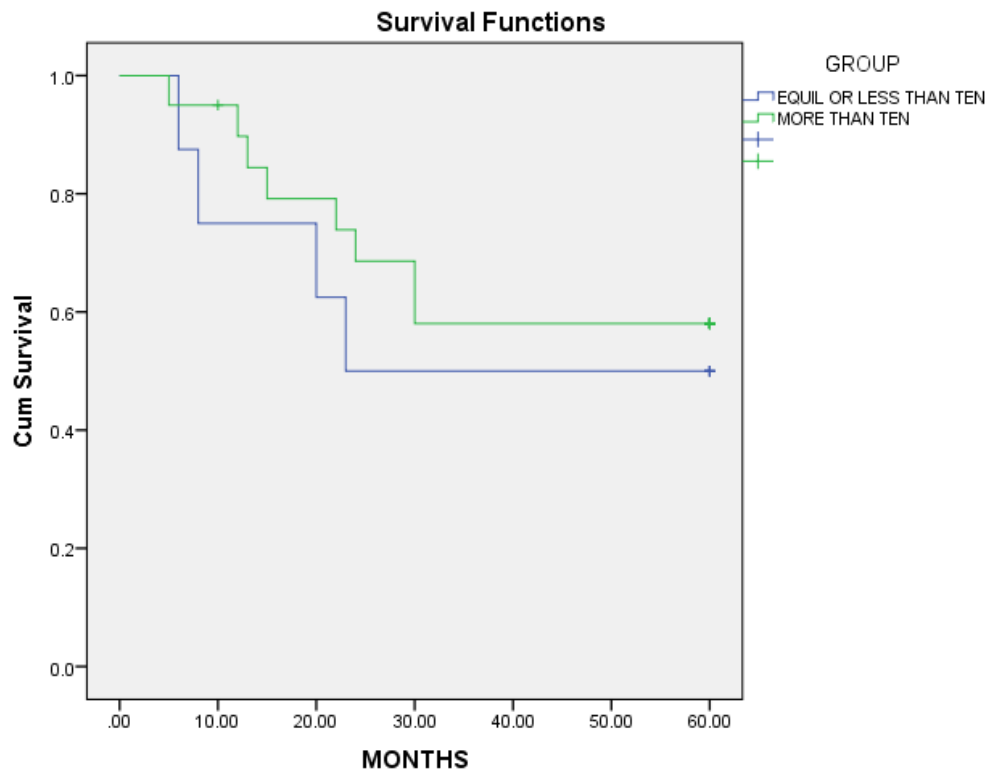
❖ تأثير العمر عند التشخيص على البقيا الكلية لـ 5 سنوات:

حدثت الوفاة لدى 4 مرضى من أصل 8 مرضى بعمر ≥ 10 سنوات أي بنسبة 50%. حدثت الوفاة لدى 8 مرضى من أصل 20 مريضاً بعمر < 10 سنوات أي بنسبة 40% .

يوضح الجدول (14) والشكل (12) نتائج البقيا الكلية لـ 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب العمر عند التشخيص.

الجدول (14): 5-year OS حسب العمر عند التشخيص				
العمر	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	P (log-rank)
≥ 10 سنوات	8	4	50%	0.563
< 10 سنوات	20	8	60%	

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية لـ 5 سنوات بين المرضى بعمر ≥ 10 سنوات و المرضى بعمر < 10 سنوات ($P > 0.05$) ، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً للعمر المريض عند التشخيص على البقيا الكلية للساكنوما العظمية.



الشكل (12): منحنى البقيا الكلية لمرضى البحث حسب العمر وفق منحنى Kaplan-Meier

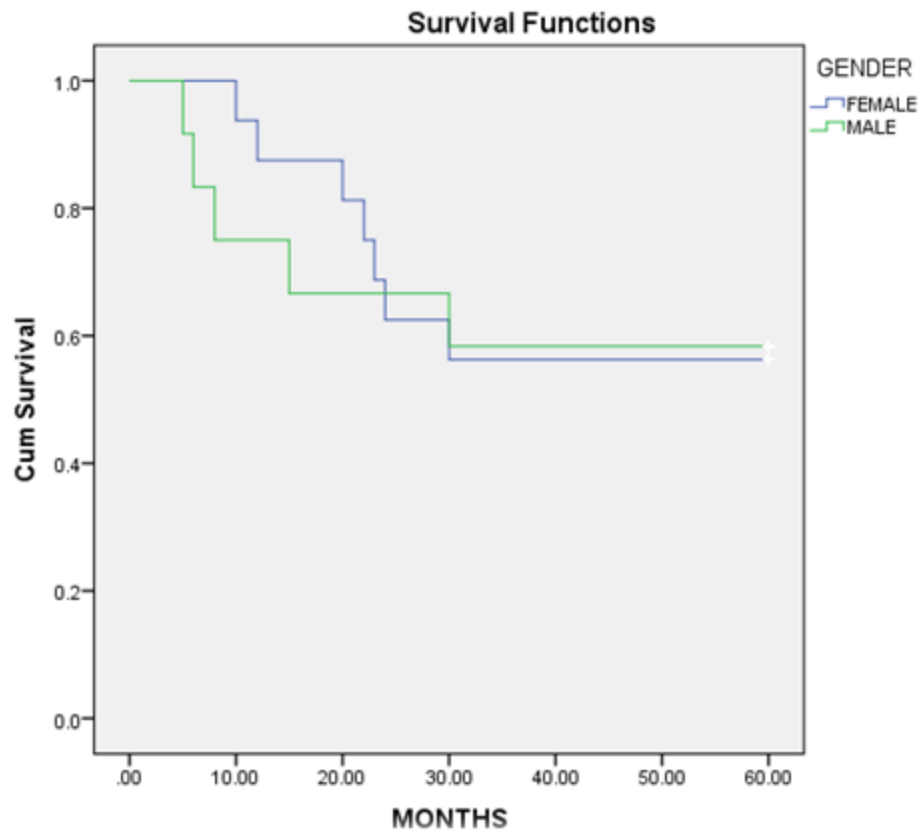
❖ تأثير الجنس على البقاء الكلية لـ 5 سنوات:

حدثت الوفاة لدى 5 مرضى من أصل 12 مريضاً ذكراً أي بنسبة 41.6%، في حين حدثت الوفاة لدى 7 مرضى من أصل 16 من المرضى الإناث أي بنسبة 43.75% .

يوضح الجدول (15) و الشكل (13) نتائج البقاء الكلية لـ 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب الجنس .

الجدول (15) : 5-year OS حسب الجنس				
الجنس	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	P (log-rank)
ذكور	12	5	%58.3	0.734
إناث	16	7	%56.25	

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في معدل البقاء الكلية لـ 5 سنوات بين المرضى الذكور و الإناث ($P > 0.05$) ، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لجنس المريض على البقاء الكلية للسرطان العظمي.



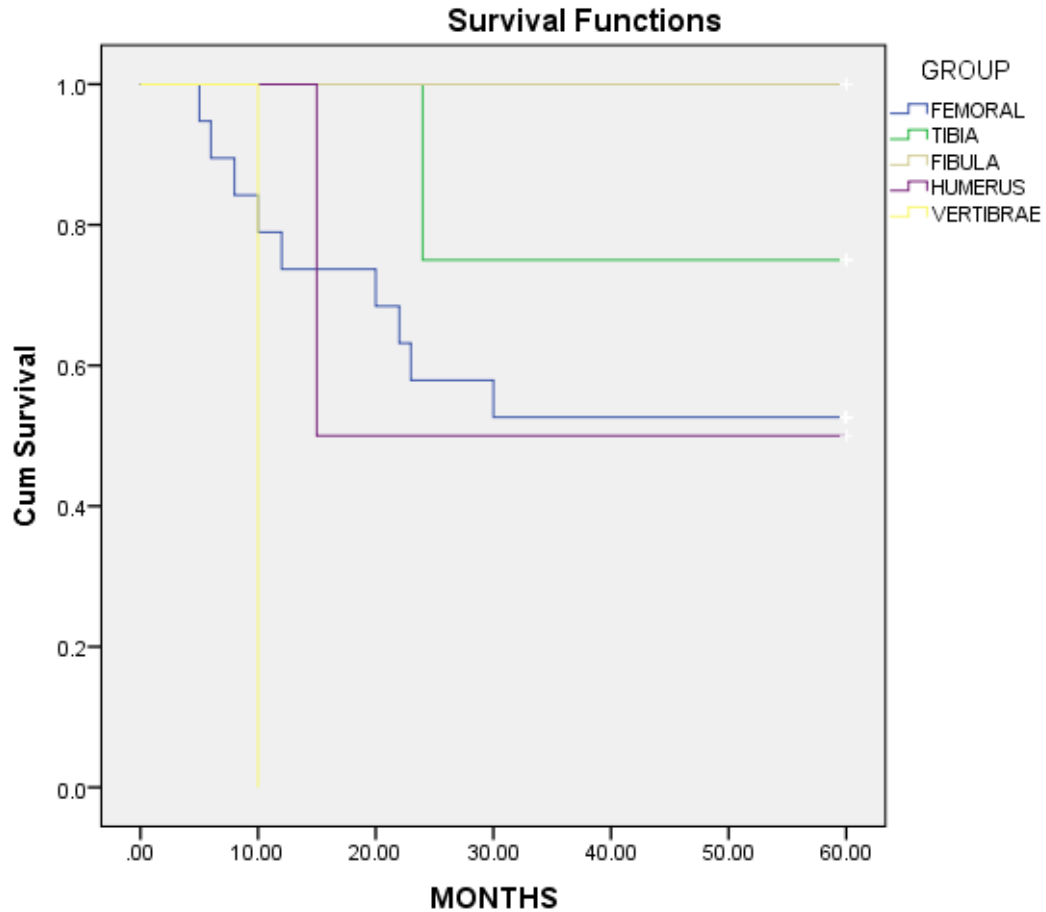
الشكل (13) : منحنى البقاء الكلية لمرضى البحث حسب الجنس وفق منحنى Kaplan-Meier

❖ تأثير الموقع البدني للورم على البقيا الكلية لـ 5 سنوات:

حدثت الوفاة لدى 9 مرضى كان الورم البدني لديهم بالفخذ، و3 مرضى كان الورم البدني لديهم بكل من الظنبوب والعضد و الفقرات.

يوضح الجدول (16) والشكل (14) نتائج البقيا الكلية لـ 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب الموقع البدني للورم عند التشخيص .

الجدول (16) : 5-year OS حسب الموقع البدني للورم عند التشخيص				
الموقع البدني للورم	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	P (log-rank)
فخذ	19	9	%52.6	0.236
ظنبوب	4	1	%75	
شظية	2	0	%100	
عضد	2	1	%50	
فقرات	1	1	%0	



الشكل (14): منحنى البقاء لمرضى البحث حسب الموقع البدني للورم وفق منحنى Kaplan-Meier

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقاء الكلية لـ 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظميّة بعد تصنيف المرضى حسب الموقع التشريحي البدني للورم ($P > 0.05$) ، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً للموقع التشريحي البدني للورم على البقاء الكلية OS.

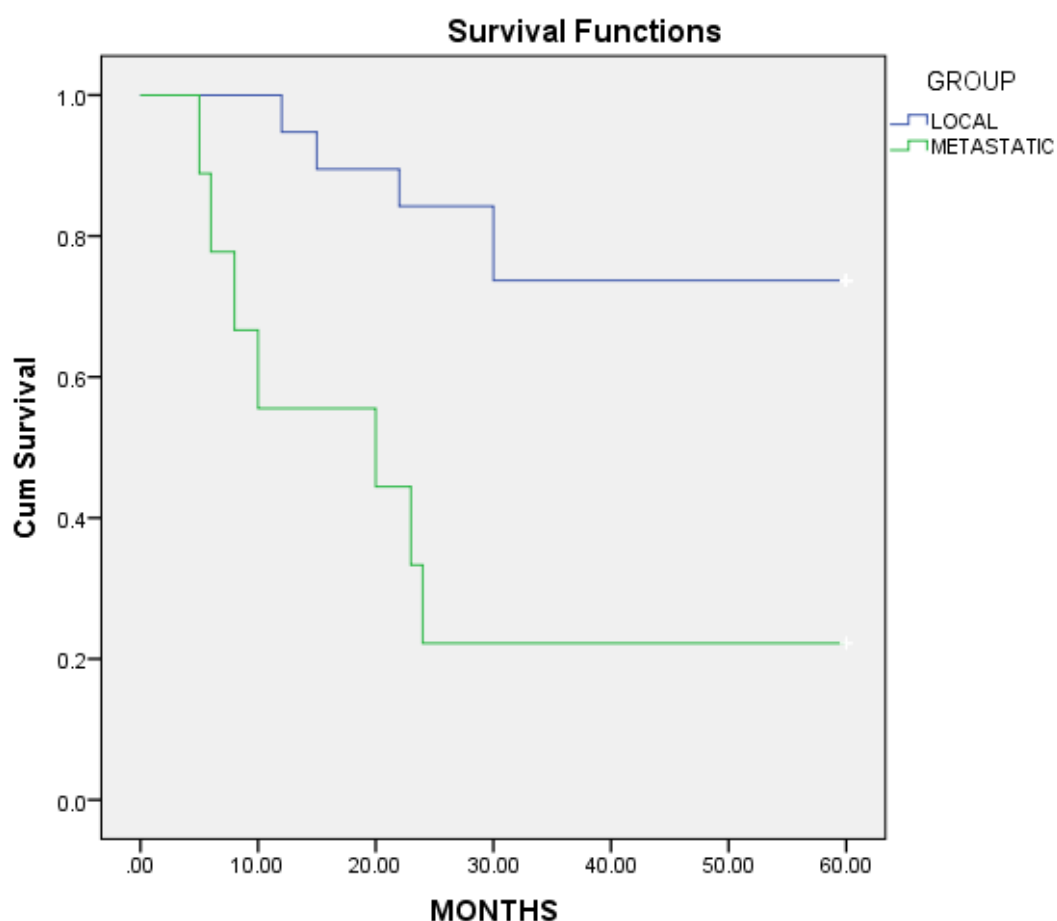
❖ تأثير النّقايل على البقاء الكلية لـ 5 سنوات:

حدثت الوفاة لدى 7 مرضى من أصل 9 مرضى كان لديهم نقائل عند التشخيص، أي بنسبة 77.7% ، و حدثت الوفاة لدى 5 مرضى من أصل 19 مريض بدون نقائل عند التشخيص ، أي بنسبة 26.3% .

يوضح الجدول (17) و الشكل (15) نتائج البقيا الكلية لـ 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب وجود النقائل عند التشخيص .

الجدول (17) : 5-year OS حسب وجود النقائل عند التشخيص					
النقائل	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
مع نقائل	9	7	%22.2	0.17 – 0.52	0.001
بدون نقائل	19	5	%73.6	0.56 – 0.89	

كان هنالك فرق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية لـ 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظمية مع نقائل و المرضى بدون نقائل عند التشخيص ($P < 0.05$) ، أي أظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً هاماً لوجود النقائل عند التشخيص على البقيا الكلية للساركوما العظمية، حيث نسبة البقيا لـ 5 سنوات لدى المرضى مع نقائل أخفض منها عند عدم وجود نقائل.



الشكل (15) : منحنى البقيا الكلية لمرضى البحث حسب وجود النقائل وفق منحنى Kaplan-Meier

❖ تأثير النكس على البقيا الكلية لـ 5 سنوات :

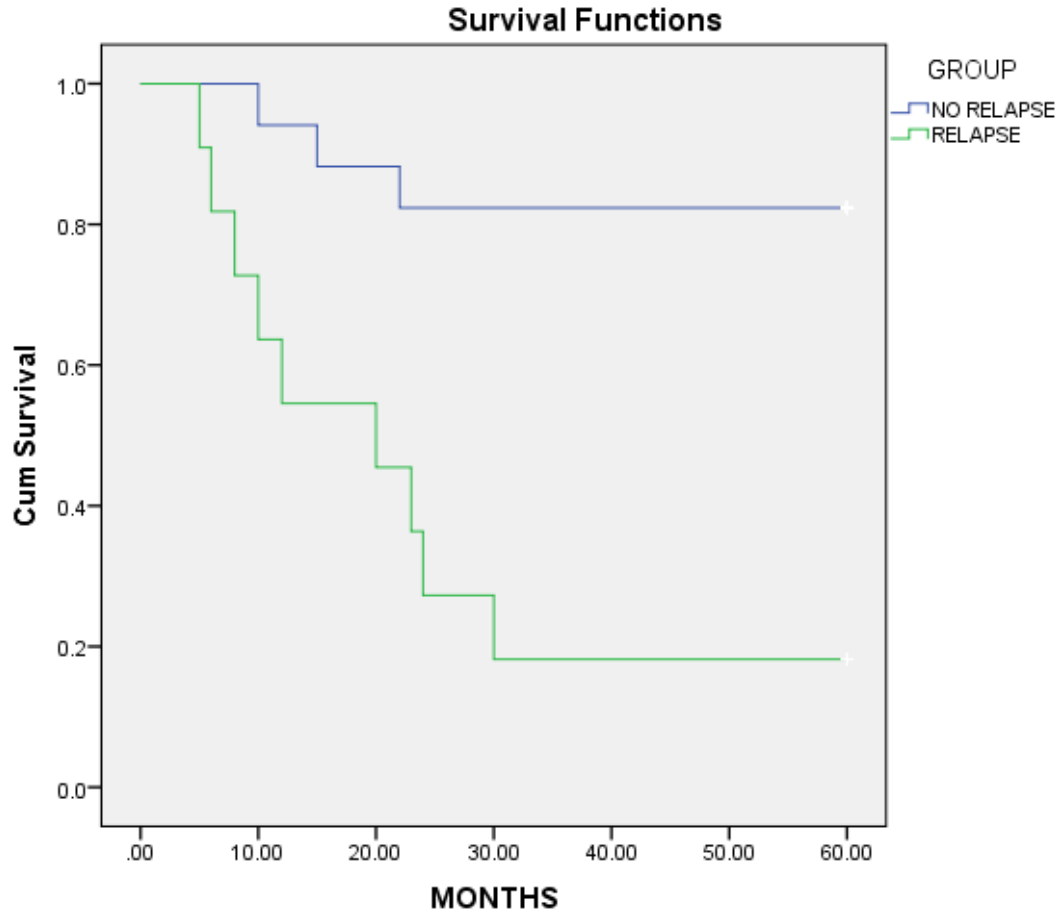
حدثت الوفاة لدى 9 من أصل 11 مريضاً تعرضوا للنكس، أي بنسبة 81.8%.

حدثت الوفاة لدى 3 مرضى من أصل 17 مريضاً بدون نكس أي بنسبة 17.6% .

يوضح الجدول (18) و الشكل (16) نتائج البقيا الكلية لـ 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب حدوث النكس و الترقى في المرض خلال فترة المتابعة .

الجدول (18) : 5-year OS حسب حدوث النكس خلال المتابعة					
النكس خلال المتابعة	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
نكس	11	9	%18.1	0.06 – 0.37	<0.0001
بدون نكس	17	3	%82.3	0.83 – 0.93	

هنالك علاقة هامة إحصائياً في معدّل البقيا الكلية لـ 5 سنوات بين مرضى أورام الساركوما العظميّة بعد تصنيفهم حسب حدوث النكس و ترقى المرض ($P < 0.05$) ، أي أظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لحدوث النكس أو ترقى المرض على البقيا الكلية للساركوما العظميّة .



الشكل (16) : منحنى البقيا الكلية حسب وجود النكس وفق منحنى Kaplan-Meier
 نلاحظ من المخطط أن أغلب المرضى الذين نكسوا حدث النكس لديهم خلال أول سنتين من إنهاء العلاج.
 يذكر أن 6مرضى من أصل 11 مريض ناكس تم قبولهم بالفترة 2010-2015 بينما المرضى الخمس
 الباقين قبلو بالفترة 2005-2009.

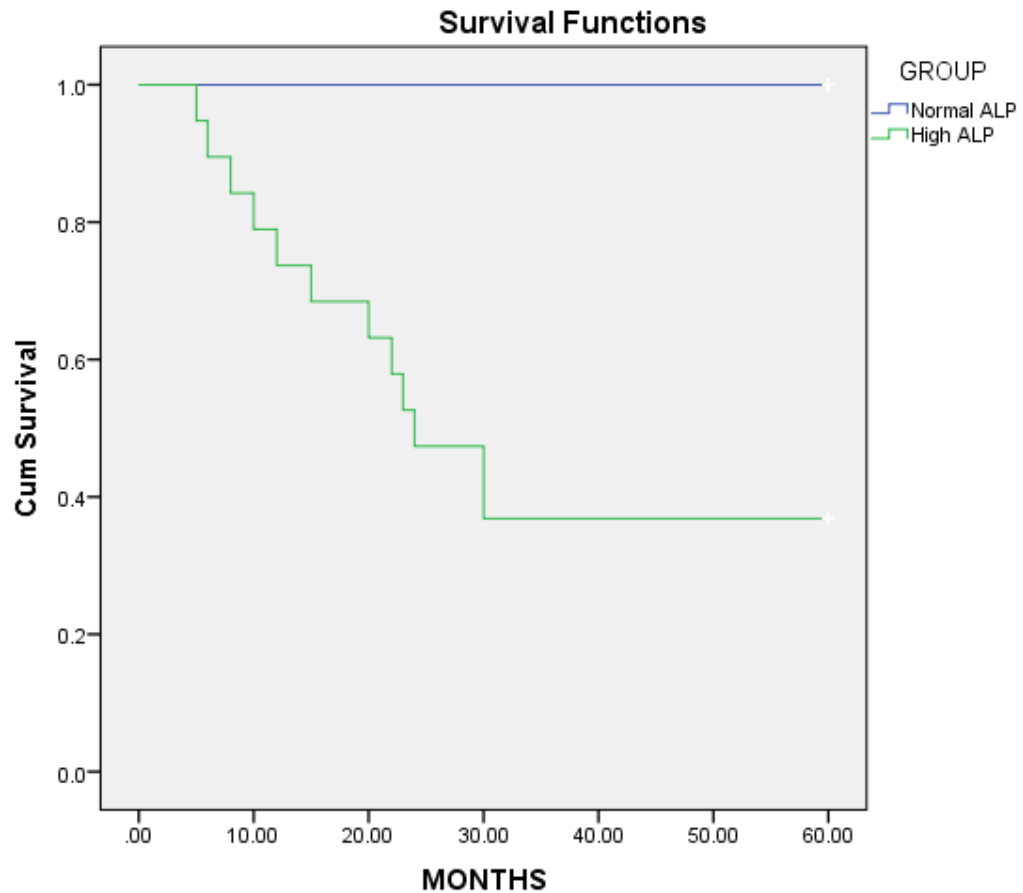
❖ تأثير ارتفاع عيار ALP على البقيا الكلية لـ 5 سنوات:

وجد ارتفاع في عيار ALP عند التشخيص لدى 19 مريضاً من العينة بنسبة 67.8%، وقد حدثت
 الوفاة لدى 12 مريضاً منهم، أي بنسبة 63.1% . ولم تحدث الوفاة لدى أي مريض من أصل 9 مرضى
 مع عيار طبيعي لـ ALP.

يوضح الجدول (19) و الشكل (17) نتائج البقيا الكلية لـ 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم
 حسب الارتفاع بقيمة ALP عند التشخيص.

الجدول (19) : 5-year OS حسب الارتفاع بقيمة ALP عند التشخيص					
ALP عيار	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
مرتفع	19	12	%36.8	0.16 – 058	0.04
طبيعي	9	0	% 100	0.42 – 0.99	

أي هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقاء الكلية لـ 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظمية مع ارتفاع قيمة ALP و بدون ارتفاع قيمة ALP ($P < 0.05$) ، أي أظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لارتفاع ALP على البقاء الكلية للساركوما العظمية.



الشكل (17): منحنى البقاء الكلية لمرضى البحث حسب عيار ALP وفق منحنى Kaplan-Meier

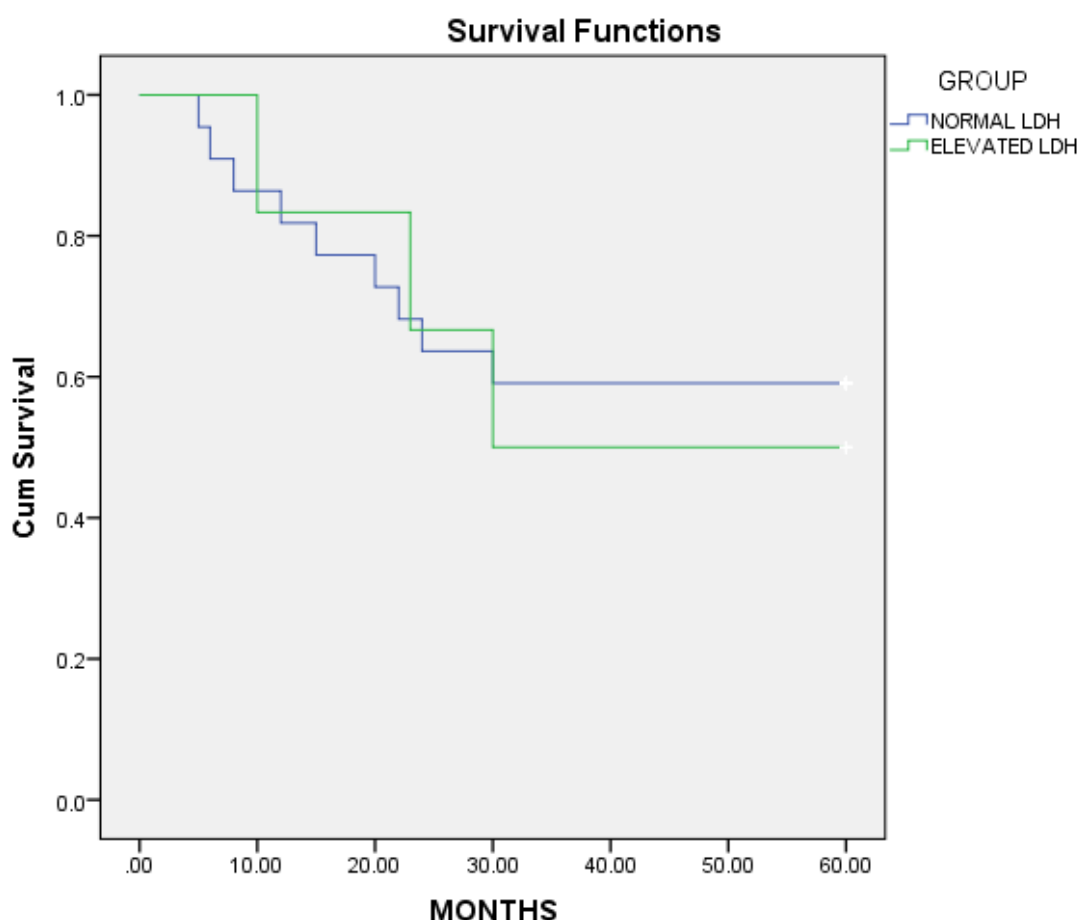
❖ تأثير ارتفاع عيار LDH على البقاء الكلية لـ 5 سنوات:

حدثت الوفاة لدى 3 مرضى من أصل 6 لديهم ارتفاع بقيمة LDH عند التشخيص، أي بنسبة 50% . حدثت الوفاة لدى 9 من أصل 22 مريضاً مع عيار طبيعي لـ LDH أي بنسبة 40.9% .

يوضح الجدول (20) و الشكل (18) نتائج البقايا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب الارتفاع بقيمة LDH عند التشخيص .

الجدول (20) : 5-year OS حسب الارتفاع بقيمة LDH عند التشخيص					
LDH عيار	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
مرتفع	6	3	%50	0.46 – 0.78	0.837
طبيعي	22	9	%59.1	0.52 – 0.82	

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في معدّل البقايا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظميّة مع او بدون ارتفاع قيمة LDH ($P>0.05$) ، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لارتفاع LDH على البقايا الكلية للساركوما العظميّة.



الشكل (18): منحنى البقايا الكلية لمرضى البحث حسب عيار LDH وفق منحنى Kaplan-Meier

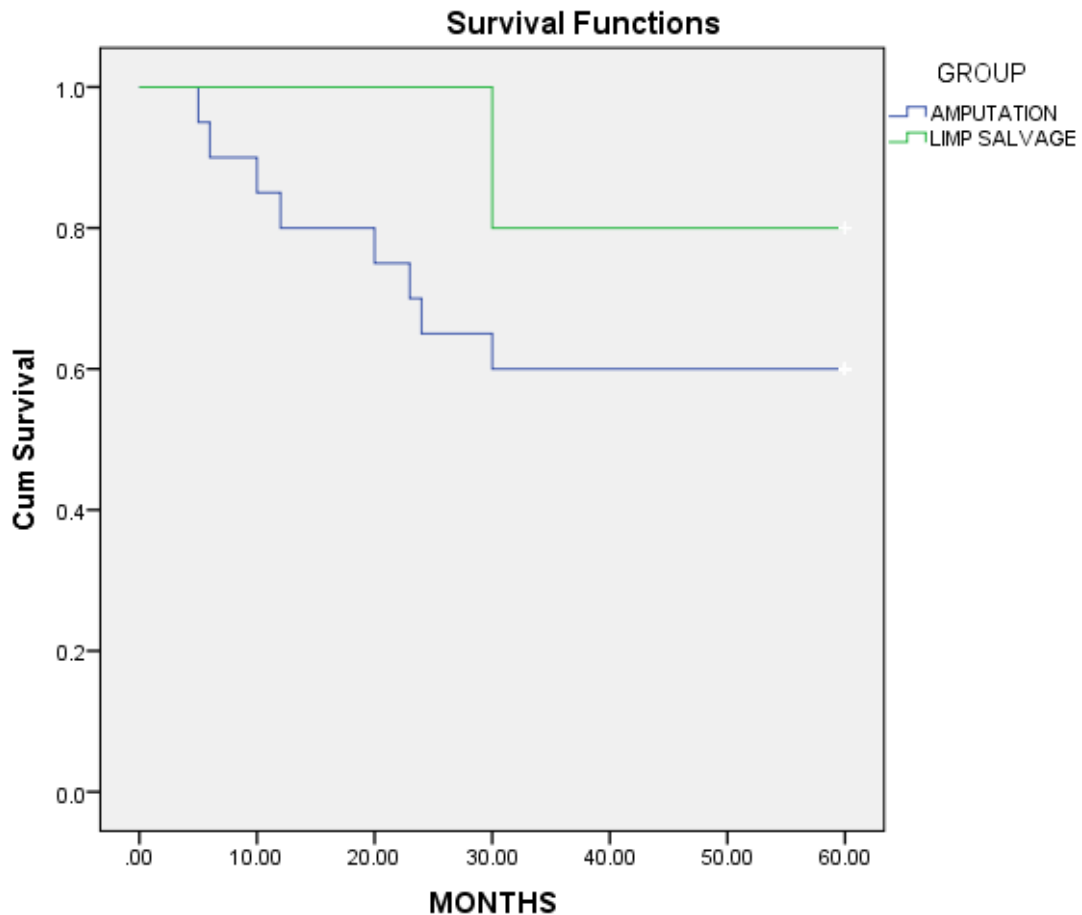
❖ تأثير نوع التداخل الجراحي على البقاء الكلية لـ 5 سنوات

تم إجراء البتر الجراحي لدى 20 مريضاً توفي منهم 7 مرضى في حين أجريت الجراحة المحافظة على الطرف لدى 5 مرضى توفي منهم مريض واحد.

يوضح الجدول (21) نتائج البقاء الكلية لـ 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب نوع التداخل الجراحي المجرى.

الجدول (21) : 5-year OS حسب نوع التداخل الجراحي المجرى					
الجراحة	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
بتر	20	8	%60	0.49 – 0.81	0.36
محافظة	5	1	% 80	0.52 – 0.91	

لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في معدّل البقاء الكلية لـ 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظميّة المعالجين جراحياً بالبتر أو بالجراحة المنقذة للطرف ($P > 0.05$) ، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لنوع الجراحة على البقاء الكلية للساركوما العظميّة.



الشكل (19): منحنى البقاء الكلية لمرضى البحث حسب نوع الجراحة وفق منحنى Kaplan-Meier

❖ أسباب الوفاة :

حدثت الوفاة لدى 12 مريضاً من 28 مريضاً بنسبة 42.85% وكانت أسباب الوفاة :

- التقدم الورمي Tumour progression (11 حالة)
- قصور كلوي حاد (حالة واحدة)

الفصل الرابع

المناقشة و المقارنة بنتائج الدراسات العالمية

تحسّن إنذار الأطفال المصابين بالساركوما العظميّة بشكلٍ كبيرٍ منذ إدخال العلاج الكيميائي القائم على سيسبلاتين و أدرياميسين بالإضافة إلى الجرعات العالية من الميثوتريكسات، إلا أنّ الأخيرة لم تكن تطبق في مشفانا في تلك الفترة بسبب عدم توفر الأرضية الملائمة . و مع ذلك ، تختلفُ العوامل الإنذاريّة بين مختلف الدراسات .

كان الهدف من هذا البحث هو دراسة نتائج العلاج و العوامل الإنذاريّة المؤثرة على البقيا الكلية لدى عينة من مرضى الساركوما العظميّة المعالجين في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة ما بين 2005 – 2015 .

- معدلات البقيا :

تمت مقارنة دراستنا مع دراسات عالمية منشورة في مجلات علمية محكمة، الدراسة الأولى أجريت في تايوان نشرت عام 2015 من قبل Hung et al⁽³¹⁾ شملت 74 مريضاً مصاباً بالساركوما العظميّة بأعمار أقل من 18 سنة و الدراسة الثانية كانت في لبنان نشرت 2019 من قبل Abou Ali et al⁽³²⁾ وشملت 38 مريضاً بعمر أقل من 18 سنة كذلك.

يوضح الجدول(22)التالي الفروقات بمعدل البقيا العام و معدل البقيا الخالية من الورم.

الجدول (22): 5-year OS & EFS مقارنة مع دراسات عالمية			
دراستنا	Hung et al (تايوان)	Abou Ali et al (لبنان)	
2021	2015	2019	سنة النشر
2015-2005	2011-2004	2012-2001	زمن الدراسة
28	74	38	عدد المرضى
%57.1	%77	%74	OS لكل
%46.4	%70	%62	EFS لكل
%73.1	%90.4	%81	OS موضع
%63.1	%83.3	%68	EFS موضع
%22.1	%25	%42	OS نقائلي
%11.1	%25	%42	EFS نقائلي

نلاحظ أنّ المعدلات لدينا أخفض من مثيلاتها بالدول السابقة ربما بسبب اختلاف البروتوكول العلاجي المتبع حيث تم تطبيق HD-Methotrexate بالبروتوكول العلاجي في الدراستين السابقتين وكذلك تم تطبيق HD-Ifosphamide للمرضى النقائليين، وقد يؤثر أيضاً اختلاف العينات و شروط الإدخال (بالدراسات السابقة العمر أقل من 18).

- الجنس

أجريت دراستنا على 28 مريضاً وكانت نسبة إصابة الإناث للذكور 1\1.3، وهذا يخالف دراسة Hung et al التي أجريت على 74 مريضاً وكانت نسبة إصابة الإناث للذكور 1\0.7 في حين في دراسة (Abou Ali et al) التي أجريت على 38 مريضاً كانت النسبة متكافئة 1\1. وهنا أيضاً قد يؤثر اختلاف العينات و شروط الإدخال (بالدراسات السابقة العمر أقل من 18).

كان معدل البقيا الإجمالي لدى الذكور والإناث 68% و 89% على التوالي في دراسة Hung et al مع قيمة $P = 0.06$ و كذلك كان معدل البقيا 56% و 70% على التوالي في دراسة (Abou Ali et al) مع قيمة $P = 0.48$ و بذلك تتفق دراستنا مع الدراستين السابقتين بأنه لا قيمة إنذارية للجنس حيث كانت قيمة $P < 0.05$ في الدراسات الثلاث.

- العمر

بلغ متوسط الأعمار في دراستنا 11.25 بينما كان 12.9 و 13.5 في دراسة (Abou Ali et al) ودراسة Hung et al على التوالي، بلغ معدل البقيا للمرضى دراستنا بعمر أقل أو يساوي 10 و أكثر من 10 50% و 60% على التوالي دون فرق هام من الناحية الإحصائية ($P\text{-value} = 0.563$)، و كذلك في الدراستين السابقتين كانت قيمة P value أكثر من 0.05 وبالتالي لا أهمية إحصائية.

- الموقع البدني للورم

وكان المكان الأكثر شيوعاً للإصابة هو العظام الطويلة للطرفين السفليين حول الركبة بنسبة 89.2% من الحالات، وكذلك في الدراستين السابقتين كان أغلب الإصابات في الطرفين السفليين بمعدل 89% و 79% في الدراستين اللبنانية و التايوانية على التوالي، لكن ذلك ترافق مع عدم وجود علاقة هامة إحصائياً بين موقع الورم و البقيا الكلية ل 5 سنوات حيث كانت $P\text{-value}$ تساوي 0.35 و 0.54 في دراسة (Abou Ali et al) و دراسة Hung et al على التوالي. وفي دراستنا أيضاً لم يكن هناك علاقة هامة إحصائياً بين موقع الورم و البقيا الكلية ل 5 سنوات ($P = 0.12$)، وبذلك تتفق دراستنا مع الدراستين السابقتين.

- ارتفاع ALP

بلغت نسبة ارتفاع عيار الفوسفاتاز القلوية 67.8% مع معدل بقيا إجمالي 36.8% مقارنة مع معدل بقيا 100% لدى المرضى طبيعياً العيار مع فرق إحصائي هام ($P\text{-value} = 0.04$). في دراسة (Abou Ali et al) لم تدرس العلاقة بين البقيا وعيار **ALP** أما في دراسة Hung et al فوجد **ALP** مرتفعاً لدى 71% من المرضى مع معدل بقيا OS بلغ 68% لدى المرضى مع ارتفاع **ALP** لكن دون فرق هام من الناحية الإحصائية ($P\text{-value} = 0.07$).

- الجراحة:

تم اجراء البتر لدى 20 مريضاً في دراستنا بنسبة 71% في حين أجري لـ 15 مريضاً في دراسة Hung et al بنسبة 2.7% و أجري أيضاً لـ 15 مريضاً في دراسة (Abou Ali et al) بنسبة 6% دون تأثير لنوع الجراحة على معدل البقاء العام بالدراسات الثلاث حيث كانت قيمة $P < 0.05$ في الدراسات الثلاث.

- النقائل:

بلغ عدد المرضى مع نقائل عند التشخيص في دراستنا 9 مرضى بنسبة 32.1% من المرضى، مع نسبة بقاء OS منخفضة بلغت 22.2% مع قيمة P هامة إحصائياً (0.001). وكانت الرئتان أكثر الأماكن شيوعاً للنقائل. يوضح الجدول (23) نتائج مقارنة مع الدراسات السابقة:

الجدول (23) : 5-year OS مقارنة مع دراسات عالمية حول نسبة المرض النقائلي			
دراستنا	Hung et al	Abou Ali et al	
28	74	38	عدد المرضى
32.1%	21.5%	23%	نسبة النقائل
22.2%	25%	42%	OS
0.001	>0.001	0.02	P-value

نلاحظ أنّ وجود نقائل عند التشخيص يعدّ عاملاً إنذارياً هاماً يسيء للإندازار و كذلك يخفض معدل البقاء العام في الدراسات الثلاث.

- النكس:

إنّ أكثر الأماكن شيوعاً لنكس الساركوما العظميّة هو الرئتان ثم النكس الموضعي ، تم تسجيل 11 حالة نكس في أثناء بحثنا (8 نكس رئوي و 2 موضعي و 1 مشترك)، أما في دراسة Abou Ali et al فحدث النكس لدى 14 مريضاً (8 نكس رئوي و 3 موضعي و 3 مشترك)، في حين نكس 22 مريضاً في دراسة Hung et al (14 نكس رئوي و 5 موضعي و 3 عظمي بعيد).

الجدول (24) : 5-year OS مقارنة مع دراسات عالمية حول نسبة المرض الناكس			
دراستنا	Hung et al	Abou Ali et al	
28	74	38	عدد المرضى
11	22	14	عدد الناكسين
39.2%	29.7%	36.8%	نسبة النكس
18.1%	20.3%	19.2%	OS بعد النكس

نلاحظ من الجدول أنّ نسبة النكس أعلى قليلاً في دراستنا مقارنة مع الدراسات الأخرى مع ملاحظة تدني معدل البقيا العام بشكل كبير بعد النكس، حيث يسيء النكس للإنذار بشكل كبير.

في الدراسات العالمية تم دراسة ومقارنة معدل البقيا العام للمرضى حسب معدل النخر الورمي بعد العلاج الكيماوي المبدئي وعلاقته بالإنذار وأظهرته عاملاً إنذارياً هاماً، حيث يرتبط المرضى الذين لديهم نخر ورمي $\leq 90\%$ بإنذار جيد، في حين تكون نسبة البقيا منخفضة والإنذار أسوأ عندما تكون نسبة النخر الورمي $> 90\%$. ولم نتمكن في بحثنا من دراسته.

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- بلغ معدل البقيا العام عند الأطفال المصابين بالساركوما العظمية 57.1% في حين بلغ معدل البقيا الخالية من المرض 46.4%.
- كان معدل البقيا العام لمدة خمس سنوات OS للمرضى مع ورم موضع 73.1% و معدل البقيا الخالية من المرض EFS 63.1% ، أما المرضى النقائليين فكان معدل البقيا العام لمدة خمس سنوات OS 22.2% ومعدل البقيا الخالية من المرض EFS 11.1%.
- أهم العوامل الإنذارية حسب دراستنا هي وجود نقائل عند التشخيص وارتفاع قيمة ALP.
- إنَّ الجنس أو العمر عند التشخيص أو الموقع البدئي للورم أو ارتفاع LDH لا تعتبر عوامل إنذارية حسب دراستنا.
- النكس يسبب جداً للإنذار حيث خفض معدل البقيا العام عند الأطفال المصابين بالساركوما العظمية الناكسين من 57.1% إلى 18.1%.
- كان الفخذ الموقع البدئي الأكثر شيوعاً للإصابة بالساركوما العظمية عند الأطفال بنسبة 67.85%.
- بلغت نسبة المرضى المصابين بالساركوما العظمية مع نقائل 32.14% وكانت الرئتين المكان الأكثر شيوعاً للنقائل بنسبة 28.57% يليها العظام بنسبة 3.57% من كامل العينة.

التوصيات:

- التأكيد على أهمية دراسة التشريح المرضي لتحديد معدل النخر الورمي لما له من قيمة إنذارية هامة مثبتة في الساركوما العظمية عند الأطفال، وكذلك لدراسة حواف القطع الجراحية.
- أمكانية دراسة علاقة الانماط النسيجية المختلفة للساركوما العظمية مع الإنذار في دراسة لاحقة مع عينات أكبر يتم فيها التركيز على الأنماط النسيجية للورم و تحديدها و دراستها بدقة.
- التأكيد على أهمية إجراء الجراحة المنقذة للطرف ما أمكن، حيث لا أفضلية للبتر الجراحي على الجراحة المحافظة من ناحية النكس الموضعي والإنذار.

- التأكيد على دور العلاج الكيماوي في علاج الساركوما العظمية حيث أنه يساهم بشكل كبير في تحسين نسب البقاء ومعدلات الشفاء حسب أغلب الدراسات والمراجع ذات الصلة.
- ضرورة توفير البنى التحتية واللوازم اللوجستية اللازمة لتطبيق البروتوكولات العالمية بما يوافق ما توصلت إليه الدراسات حيث أنّ الخط الأول و الأساسي في العلاج الكيماوي هو تطبيق الجرعات العالية من الميثوتريكسات HD-MTX.
- ضرورة العمل على أتمتة أرشيف المشفى بشكل جيد بحيث يسهل الوصول إلى العينة المطلوبة.
- ضرورة توفير مراكز علاجية متكاملة تخصصية تهتم بأورام الاطفال في باقي محافظات القطر مماثلة لما هو موجود في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وذلك لتأمين راحة المرضى وتخفيف الضغط عن مراكز دمشق.

المراجع

1. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look T, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
2. Ottaviani, Giulia, and Norman Jaffe. "The epidemiology of osteosarcoma." *Pediatric and adolescent osteosarcoma* (2009): 3-13.
3. Marina N, Gebhardt M, Teot L, et al: Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 9:422-441, 2004.
4. Chauveinc L, Mosseri V, Quintana E, et al. Osteosarcoma following retinoblastoma: age at onset and latency period. *Ophthalmic Genet.* 2001;22:77-88.
5. Shaheen M, Deheshi BM, Riad S, et al. Prognosis of radiation-induced bone sarcoma is similar to primary osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;450:76-81.
6. Saifuddin A, Hassan A (2003) Paget's disease of the spine: unusual features and complications. *Clin Radiol* 58(2):102-111
7. Suehara, Yoshiyuki, et al. "Clinical genomic sequencing of pediatric and adult osteosarcoma reveals distinct molecular subsets with potentially targetable alterations." *Clinical Cancer Research* 25.21 (2019): 6346-6356.
8. Haddox, Candace L., et al. "Osteosarcoma in pediatric patients and young adults: a single institution retrospective review of presentation, therapy, and outcome." *Sarcoma* 2014 (2014).
9. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 20:776-790, 2002
10. Lanzkowsky P Manual of pediatric hematology and oncology, 4th edn (2005). Elsevier, California
11. Leavey, Patrick J., et al. "Skip metastasis in osteosarcoma." *Journal of pediatric hematology/oncology* 25.10 (2003): 806-808.
12. Geller, David S., and Richard Gorlick. "Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies." *Clin Adv Hematol Oncol* 8.10 (2010): 705-718.
13. Kaste, Sue C., et al. "Pediatric surface osteosarcoma: clinical, pathologic, and radiologic features." *Pediatric blood & cancer* 47.2 (2006): 152-162.
14. Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al: Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer* 41:2079-2085, 2005
15. Costelloe, Colleen M., et al. "18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma." *Journal of Nuclear Medicine* 50.3 (2009): 340-347.
16. Bacci G, Longhi A, Versari M, et al: Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 106:1154-1161, 2006.
17. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al: Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 15:76-84, 1997.
18. Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, et al: Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: An international collaboration. *Eur J Cancer* 45:2367-2375, 2009
19. Meyers PA, Heller G, Healey J, et al: Chemotherapy for nonmetastatic

osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 10:5–15, 2002.

20. Altaf S, Enders F, Jeavons E, et al: High-BMI at diagnosis is associated with inferior survival in patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 60:2042–2046, 2013.
21. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Juergens H, et al: Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: An analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 23:559-568, 2005
22. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al: Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 21:710–715, 2003.
23. Kager L, Zoubek A, Potoschger U, et al: Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 21:2011-2018, 2003.
24. Grimer RJ, Taminiou AM, Cannon SR: Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 84:395-400, 2002
25. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al: Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: A joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 23:8845-8852, 2005
26. Hosalkar, Harish S., and John P. Dormans. "Limb sparing surgery for pediatric musculoskeletal tumors." *Pediatric blood & cancer* 42.4 (2004): 295-310.
27. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al: Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): An open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:1396-1408, 2016
28. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al: Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A Pediatric Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 20:426-433, 2002
29. Fagioli, F., et al. "High-dose chemotherapy in the treatment of relapsed osteosarcoma: an Italian sarcoma group study." (2002): 2150-2156.
30. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al: Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyltripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 23:2004-2011, 2005
31. Hung GY, Yen HJ, Yen CC, Chen WM, Chen PC, Wu HT, Chiou HJ, Chang WH, Hsu HE. Experience of pediatric osteosarcoma at a single institution in Taiwan: Prognostic factors and impact on survival. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1080– 1087.
32. Abou Ali B, Salman M, Ghanem KM, et al. Clinical prognostic factors and outcome in pediatric osteosarcoma: Effect of delay in local control and degree of necrosis in a multidisciplinary setting in Lebanon. *J Glob Oncol*. 2019;(5):1–8.

Abstract

Background

Outcomes in pediatric osteosarcoma have dramatically improved over the past few decades, with overall survival rates of 70% and 30% for patients with localized and metastatic disease, respectively.

PURPOSE

We aimed to review outcome and prognostic factors that influence overall survival (OS) in osteosarcoma patients at Children University Hospital - Damascus.

PATIENTS AND METHODS

We retrospectively reviewed clinical characteristics and outcomes of 28 patients treated between 2005 and 2015 at a single institution in Syria. All patients received a uniform chemotherapy regimen consisting of ifosphamide, etoposide, Cisplatin and doxorubicin depending on their tumor stage.

RESULTS

After a follow-up of 60 months, patients with osteosarcoma had 5- year overall and event-free survival rates of approximately 57.1 % and 46.4%, respectively. Patients with localized osteosarcoma had 5- year overall and event-free survival rates of 73.6% and 63.1% respectively , while patient with metastatic osteosarcoma had 5- year overall and event-free survival rates of 22.2% and 11.1% respectively. The most common primary site was the long bones around the knee (n = 25; 89.2%). 8 patients (28.5%) had metastatic disease to lungs, and 1 (3.5%) had synchronous multifocal bone disease. In our analysis, adverse prognostic factors were metastases at diagnosis, elevated concentrations of ALP and relapsed disease .

CONCLUSION

Metastatic disease at diagnosis , elevated concentrations of ALP and relapse have been established as the most powerful prognostic parameter in our analysis.

Keywords: Osteosarcoma; children; prognosis.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Pediatric Department



A study of prognostic factors in pediatric Osteosarcoma in Children's University Hospital in Damascus

**Adissertation submitted in partial fulfillment of requirements for the degree of Master
in Pediatric Hematology Oncology**

BY

Dr.Rami Alkhamis

Supervisor

Prof. Othman Hamdan

2021