الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
مستشفى الأطفال الجامعي

دراسة العوامل الإنذارية و الاستجابة للعلاج عند الأطفال المصابين بأورام الخلايا المنتشة خارج القحف في مستشفى الأطفال الجامعي

Study of prognostic factors and treatment outcomes in children with extracranial germ cell tumors in Children Hospital

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في أمراض الدم والأورام عندالأطفال

بإشراف
الأستاذ الدكتور
ماجد خضر

برئاسة
الأستاذ الدكتور
لينا خوري

إعداد طالبة الدراسات العليا
نسرين هشام سعيدان

2019 م

فهرس المحتويات

العنوان : **رقم الصفحة :**

الملخّص 6

Abstract 7

الفصل الأول : المقدّمة النظريّة 8

1- مقدّمة 9

2- الوبائيات 10

3- البيولوجيا 11

4- الأنماط النسيجية 12

5- التظاهر السريري 16

6- التشخيص 21

7- المقاربة العلاجية 25

8- العلاج الجراحي 26

9- تحديد المرحلة الجراحي 28

10- العلاج الكيميائي 31

11- العلاج الشعاعي 32

12- العوامل الإنذارية 33

الفصل الثاني : الدراسة العمليّة 34

خلفية البحث و أهميته 35

هدف البحث 35

عينة البحث 36

مواد و طرق إجراء البحث 37

النتائج 43

المناقشة و المقارنة بالنتائج العالمية 66

الاستنتاجات و التوصيات 70

المراجع 71

فهرس الجداول

رقم الجدول : **رقم الصفحة :**

الجدول (1) : أشيع أنماط GCTs عند الأطفال حسب الفئة العمرية , الموقع التشريحي و النمط النسيجي 15
الجدول (2) : الأنماط النسيجية و مستويات الواسمات الورمية 24
الجدول (3) : تحديد المرحلة لأورام الخلايا المنتشة الخصوية وفقاً ل COG..... 28
الجدول (4) : تحديد المرحلة لأورام الخلايا المنتشة المبيضية وفقاً ل COG..... 29
الجدول (5) : تحديد مرحلة أورام الخلايا المنتشة خارج القحف خارج الأقناد وفقاً ل COG..... 30
الجدول (6) : توزّع المرضى في البحث حسب العمر 44
الجدول (7) : توزّع المرضى في البحث حسب الجنس 45
الجدول (8) : توزّع مرضى البحث حسب الموقع البدئي للورم 46
الجدول (9) : توزّع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للورم 47
الجدول (10) : توزّع الأنماط النسيجية للأورام حسب الموقع التشريحي البدئي 48
الجدول (11) : توزّع مرضى البحث حسب مرحلة الورم (stage) 49
الجدول (12) : توزّع المرضى في البحث حسب وجود النقائل وقت التشخيص 50
الجدول (13) : توزّع المرضى في البحث حسب إفراز AFP عند التشخيص 51
الجدول (14) : توزّع المرضى في البحث حسب تركيز ألفا - فيتوبروتين وقت التشخيص 52
الجدول (15) : توزّع أفراد البحث حسب قابلية الورم للاستئصال الجراحي الأوّلي 53
الجدول (16) : نتائج العلاج لدى مرضى البحث خلال فترة المتابعة 54
الجدول (17) : 5-year OS حسب العمر عند التشخيص 56
الجدول (18) : 5-year OS حسب الموقع البدئي للورم عند التشخيص..... 57
الجدول (19) : 5-year OS حسب النمط النسيجي للورم 58
الجدول (20) : 5-year OS حسب مرحلة الورم عند التشخيص 59
الجدول (21) : 5-year OS حسب وجود النقائل عند التشخيص 60
الجدول (22) : 5-year OS حسب إفراز AFP عند التشخيص 61
الجدول (23) : 5-year OS حسب تركيز AFP عند التشخيص 62
الجدول (24) : 5-year OS حسب الاستئصال الجراحي للورم 63
الجدول (25) : 5-year OS حسب حدوث النكس خلال المتابعة 64
الجدول (26) : نتائج التحليل متعدد المتغيرات (multivariate) للعوامل الإنذارية المدروسة 65

فهرس الأشكال

رقم الشكل : **رقم الصفحة :**

الشكل (1) : رسم تصويري لأشيع مناطق أورام الخلايا المنتشة خارج القحف 16
الشكل (2) : تصنيف Altman التشريحي للأورام المسخية العجزية العصعصية..... 17
الشكل (3) : التصوير الشعاعي لأشيع خمس تظاهراتٍ سريريةٍ لأورام الخلايا المنتشة عند الأطفال..... 22
الشكل (4) : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث..... 42
الشكل (5) : توزّع المرضى في البحث حسب العمر..... 44
الشكل (6) : توزّع المرضى في البحث حسب الجنس..... 45
الشكل (7) : توزّع مرضى البحث حسب الموقع البدئي للورم..... 46
الشكل (8) : توزّع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للورم..... 47
الشكل (9) : توزّع مرضى البحث حسب مرحلة الورم (stage)..... 49
الشكل (10) : توزّع المرضى في البحث حسب وجود النقائل وقت التشخيص 50
الشكل (11) : توزّع المرضى في البحث حسب إفراز AFP عند التشخيص 51
الشكل (12) : توزّع المرضى في البحث حسب تركيز AFP وقت التشخيص 52
الشكل (13) : توزّع أفراد البحث حسب قابلية الورم للاستئصال الجراحي الأوّلي 53
الشكل (14) : منحني البقيا الكلية و البقيا الخالية من النكس (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى البحث 55
الشكل (15) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب العمر 56
الشكل (16) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب مرحلة الورم.... 59
الشكل (17) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب وجود نقائل عند التشخيص 60
الشكل (18) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب إفراز الورم 61
الشكل (19) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب تركيز AFP 62
الشكل (20) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب استئصال الورم 63
الشكل (21) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب النكس أو ترقي المرض 64

جدول الاختصارات

GCTs	Germ cell tumors
PGC	Primordial germ cell
YST	Yolk sac tumor
ß- HCG	Human chorionic gonadotropin – beta
AFP	Alpha-fetoprotein
ICU	Intensive care unit
CT	Computed tomography
MRI	Magnetic resonance imaging
COG	Children's Oncology Group
BEP	Bleomycin , etoposide , cisplatin
JEB	Bleomycin , etoposide , carboplatin
MaGIC	Malignant Germ Cell International Consortium
OS	Overall Survival
CBC	Complete blood count
VBP	Vinblastine , Bleomycin , Cisplatin
VIP	Etoposide , Ifosfamide , Cisplatin
RFS	Relapse Free Survival
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
CI	Confidence Interval

الملخّص

الخلفية : إنّ أورام الخلايا المنتشة (GCTs) خارج القحف هي مجموعة نادرة و غير متجانسة من سرطانات الأطفال و لكنّها قابلةٌ للعلاج بشدّةٍ .

الهدف : كان هدفنا من هذه الدراسة هو مراجعة نتائج العلاج و العوامل الإنذارية التي تؤثّر على البقيا الكلية (OS) لمرضى الأورام المنتشة خارج القحف في مستشفى الأطفال بدمشق .

المواد و الطرق : قمنا بإجراء دراسة راجعة لكافة الحالات المُشخَّصة ما بين عامي 2002 – 2012 , شملت الدراسة 75 طفل مريض مشخّص بورم خلايا منتشة خارج القحف و معالج وفقاً لبروتوكول العلاج المعتمَد في مستشفى الأطفال الجامعي .

النتائج : بلغ متوسّط عمر المرضى عند التشخيص 4.5 سنة (تراوحت الأعمار ما بين 1 يوم – 14 سنة) . شمل البحث 43 أنثى و 32 ذكراً . شملت المواقع البدئية للورم : 33 الناحية العجزية العصعصية , 15 مبيض , 12 خصية , 10 خلف البريتوان و 5 منصفية .
بعد متوسّط مدّة متابعة 30.2 شهراً (تراوحت مدّة المتابعة ما بين 1 – 80 شهر) , كان معدّل البقيا الكليّة (OS) ل 5 سنوات 66.7% , و معدّل البقيا الخالية من المرض (DFS) ل 5 سنوات 60% .
تمّت دراسة العديد من العوامل الإنذارية وفقاً ل Kaplan-Meier , أظهر التحليل أحادي المتغيّر (univariate) أنّ هنالك عوامل تؤثر بشكل هام إحصائياً على البقيا الكلية ل 5 سنوات و هي :
مرحلة الروم ($P=0.0001$) , الاستئصال التامّ ($P<0.05$) و حدوث النكس ($P<0.05$) .
أظهر التحليل متعدّد المتغيرات (multivariate) أنّ الاستئصال الجراحي غير التام , المرحلة المتقدمة للورم (stage III - IV) و حدوث النكس هي عوامل خطر إنذارية مستقلة تؤثر على البقيا الكلية بشكل هامّ إحصائياً .

الخلاصة : أكثر العوامل الإنذارية الهامة إحصائياً التي تؤثر على البقيا الكلية للمرضى المصابين بالأورام المنتشة خارج القحف هي الاستئصال الجراحي غير التام , مرحلة الورم المتقدمة و النكس

كلمات مفتاحية : أورام الخلايا المنتشة , الأطفال , الإنذار

Abstract

Background: Extracranial Germ cell tumors (GCTs) are a rare and a heterogeneous group of pediatric cancers but highly curable.

Aim : We aimed to review management outcome and prognostic factors that influence overall survival (OS) in extracranial GCTs patients at Children University Hospital /Damascus .

Materials and Methods : We retrospectively evaluated between 2002 and 2012, 75 patients affected by extracranial germ cell tumors and treated according to Children Hospital protocol.

Results : Patients had a mean age of 4.5 years at diagnosis (ranges: 1 day-16 years). There were 43 girls and 32 boys. Primary sites included 33 sacrococcygeal, 15 ovarian, 12 testicular, 10 retroperitoneal and 5 mediastinal site. After a mean follow up of 30.2 months (ranges: 1 - 80 months),overall survival (OS) and disease free survival (DFS) rates at 5 – years were 66.7% and 60% respectively .
Various prognostic factors have been studied according to Kaplan-Meier. Univariate analyses identified significant factors which influence strongly OS: the stage of disease ($p=0.0001$) , the complete resection ($p<0.05$) and the relapse ($p<0.05$).
A multivariate study showed that incomplete resection of the tumor , advanced stage tumors and relapse remained strong significant independent prognostic factors for 5-year OS .

Conclusion : Disease stage, completeness of surgery and relapse have been established as the most powerful prognostic parameter in our analysis for patients with extracranial germ cell tumors .

Keywords: germ cell tumors; children; prognosis.

أولاً ـ المُقدّمة النظريّة

1- مقدّمة :

يشيرُ مصطلح أورام الخلايا المُنتشة عند الأطفال (Pediatric germ cell tumors) إلى مجموعةٍ من الخباثات التي تنشأ من خط الخلايا المُنتشة (germline cells) لدى المرضى الأطفال بعمر 0 – 18 سنة . إنّ هذه الأورام غير متجانسةٍ و تتباين من ناحية عمر و موقع التظاهر , السلوك البيولوجي و السريري , و الخصائص النسيجية [1].

بالرغم من أنّ هذه الأورام تتشارك نفس المنشأ و هو ما يعرف بالخلايا المنتشة البدئية (PGC) (primordial germ cell) , إلّا أنه يمكن أن تتطوّر أنماط مختلفة من أورام الخلايا المنتشة بسبب التباين في التمايز الطبيعي (كالأورام المنتشة القندية) و/أو التمايز الزائغ (كأورام الخلايا المنتشة خارج القندية) [2].

تحدث أورام الخلايا المنتشة خارج القندية عادةً في المواقع على الخط الناصف (المنصّف , خلف البريتوان , المنطقة العجزية العصعصية أو القحف) . يمكن أن تحدث في أيّ عمرٍ , لكن أكثرَ ما تُشاهَد لدى الرُضَّع و اليافعين [3] . تُشابه أورام الخلايا المُنتشة داخلَ القحف من الناحية النسيجية أورام الخلايا المنتشة خارجَ القحف , إلّا أنّه من غير الواضح ما إذا كانت هذه الأورام تنشأ بآلياتٍ متشابهة أم مختلفة , و كذلك تختلف المقاربات العلاجية المَستخدَمة لعلاج هذه الأورام إلى حدٍّ ما . لهذه الأسباب , تعدُّ أورام الخلايا المُنتشة داخل القحف بحثاً ذا خصوصيةٍ مستقلةٍ .

إنّ الغالبية العظمى من أورام الخلايا المنتشة عند الأطفال حميدة و أكثرها شيوعاً هو الورم المسخي الناضج (mature teratoma) . حوالي 20% من جميع أورام الخلايا المنتشة خبيثة و تشكّل 3.5% من جميع سرطانات الطفولة التي تحدث قبل 15 سنة من العمر و بالتالي ، تملك نفس معدّل حدوث ساركوما العضلات المخططة (rhabdomyosarcoma) , الساركوما العظمية (osteosarcoma) و الورم الأرومي الشبكي (retinoblastoma) . أمّا في سن المراهقة (15 – 19 سنة) ، تمثّل أورام الخلايا المنتشة الخبيثة ما يقارب 13.9% من الأورام الخبيثة , و تعدّ أشيع الأورام الصلبة و ثاني أشيع الخباثات بعد لمفوما هودجكن في هذه الفئة العمرية لكلي الجنسين [4] .

2- الوبائيّات :

2 – 1 - الحدوث :

في الولايات المتّحدة الأمريكية , يبلغ معدّل حدوث أورام الخلايا المُنتشة خارج القحف لدى الذكور 11.7 حالة / مليون طفل , و لدى الإناث 6.7 حالة / مليون طفلة .
يتمّ تشخيص حوالي 900 حالة جديدة من أورام الخلايا المنتشة الخبيثة كل عام في الولايات المتّحدة لدى المرضى بعمر أصغر من 20 سنة . تمّ الإبلاغ عن وجود ذروتين مختلفتين للحدوث، واحدة لدى الأطفال الصغار (0 – 4 سنوات) و الأخرى من بداية البلوغ و حتى البلوغ اليافع (11 – 35 سنة) [5].

2 – 2 – النمط النسيجي [6]:

يختلف النمط النسيجي بشكلٍ كبيرٍ مع العمر . تعدُّ الأورام المسخية (teratomas) أكثر الأورام شيوعاً لدى حديثي الولادة , و يعدُّ ورم الكيس المحي (Yolk sac tumor) (YST) النمط النسيجي الخبيث السائد لدى حديثي الولادة و الأطفال الصغار ، في حين أن الأورام التي تنشأ في فترة ما حول البلوغ تضمّ مجموعة واسعة من الأنماط النسيجية ، بما في ذلك ورم الكيس المحي، السرطانة المضغية ، السرطانة المشيمائية و كذلك الأورام الإنتاشية (germinomatous) (seminoma الخصوية و dysgerminoma المبيضية) .

2 – 3 - الموقع [6]:

يختلف موقع أورام الخلايا المنتشة حسب الجنس . تحت سنّ 10 سنوات ، تتشابه المعدّلات الكليّة بين الذكور و الإناث ، و لكن يكون الموقع خارج القندي أكثر شيوعاً بكثير لدى الإناث بالمقارنة مع الذكور . فوق سنّ 10 سنوات , يزداد معدّل الحدوث لدى كلٍّ من الذكور (بمقدار 6 أضعاف) و الإناث (بمقدار 2.5 ضعف) .
بعد سنّ البلوغ , يكون الموقع الرئيسي لأورام الخلايا المنتشة هو الأقناد عند كلي الجنسين .

2 – 4 - العرق [7]:

تتباين معدّلات الحدوث بشكلٍ كبيرٍ حسب العرق . تحت سنّ 10 سنوات , يملك الذكور غير البيض معدّلاتٍ أعلى من الذكور البيض . فوق سنّ 10 سنوات , يملك الأميركيون من أصولٍ إفريقية معدّلاتٍ أقلّ من البيض . في المقابل ، فإن معدّل حدوث أورام الخلايا المنتشة أعلى بين النساء الأميركيات من أصول إفريقية في جميع الأعمار .
تستمرّ هذه الاختلافات في معدّلات التشخيص المتعلّقة بالعرق في مرحلة البلوغ .

3- البيولوجيا (Biology)

إنّ تحسينَ فهمِ الأساس الجزيئي لأورام الخلايا المنتشة من شأنِه أن يُعزّز القدرةَ على تحديد الخطر , تحديد الأهداف لتطوير المعالجة ، زيادة البُقيا الكليّة للمرضى ذوي الخطر المرتفع و ترشيد العلاج لدى مرضى الخطر المنخفض .

يُفترَض أنّ أورام الخلايا المنتشة تنشأ كنتيجةٍ لأحداث داخل الحياة الرحمية ، بالرغم من أنَّ السببَ لا يزالُ غيرَ معروفٍ إلى حدٍّ كبيرٍ . تقترحُ التقديرات الوراثية وجودَ استعدادٍ جينيّ [8] .

تشملُ عواملُ الخطر المُحتَمَلة كلاً ممّا يلي : الخصائص الديموغرافية الأبوية ، التعرّض الكيميائي أو الهرموني داخل الرحم ، عوامل متعلّقة بنمط حياة الوالدين و التشوهات الخلقية [9]. حيث يترافقُ اختفاء الخصية (cryptorchidism) و متلازمة كلاينفلتر (Klinefelter) مع زيادة خطر أورام الخصية و المنصف لدى الذكور ، و كذلك تترافق متلازمة تورنر (Turner) مع زيادة خطر الإصابة بأورام المبيض لدى الإناث . تترافق اضطرابات التمايز الجنسي ، كمتلازمة فريزر (Frasier) ، متلازمة سوير(Swyer) و غيرها من متلازمات عدم الحساسية للأندروجين مع زيادة خطر أورام الخلايا المنتشة في الأقناد ، خاصّة الورم الأرومي القندي (gonadoblastoma) [9] .

تشيرُ العديد من الأدلّة إلى أنّ أورام الخلايا المنتشة لا تنشأ من خلايا قندية ناضجة (كالخلية الجذعية المنوية مثلاً) و لكنها تنشأ من عيوبٍ جزيئيةٍ في السلالاتِ المُنتشة السليفية المعروفة باسم الخلايا المنتشة البدئية (primordial germ cell) (PGC) و التي تُهاجر خلال التَكوّن المُضغَي من الكيس المحي عبر المساريق (mesentery) إلى المواقع القندية , و يُعزى الطيف الواسع غير المتجانس للأنماط النسيجية لأورام الخلايا المنتشة إلى الطبيعة الشاملة الواسعة للخلايا المنتشة البدئية (PGC) [10].

4- الأنماط النسيجية

يمكنُ تصنيفُ أورام الخلايا المنتشة إلى مجموعتين رئيسيتين وفقاً لبيولوجيا تكوّنها و منشئِها من الخلية المنتشة البدئية (PGC) [11] :

4 – 1 - أورام الخلايا المنتشة Seminomatous [12]:

تنشأ هذه الأورام مباشرةً من الخلايا المُنتشة البدئية (PGC) **غير المتمايزة** ، و بالتالي تُحافظ على قدرتها المتعدّدة تُدعى هذه الأورام بالأورام المنوية (seminomas) عندما تتواجد في الخصية , (dysgerminomas) عندما تتواجد في المبيض و (germinomas) عندما تتواجد في المواقع خارج القندية كالغدة الصنوبرية , المنصف أو خلف البريتوان .
تتطابق هذه الأورام من الناحية النسيجية بغضّ النظر عن الموقع الذي يحدث فيه الورم .
Seminoma : هذا الورم نادر جداً في الطفولة . لدى البالغين , يمكن أن يحدث الورم في الخصية بشكله النقي أو كمكوّنٍ لورمٍ مختلطٍ . ذروة العمر للبدء هي 34 – 45 سنة .
قد تترافق بعض هذه الأورام بارتفاعٍ طفيفٍ في موجِّهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية- بيتا ß- HCG .
Dysgerminoma : هي أشيع أورام الخلايا المنتشة المبيضية الخبيثة عند الأطفال و المراهقين و تشكّل حوالي ثلث هذه الأورام . على خلاف seminoma في الخصية التي تكونُ نادرة الحدوثِ قبل البلوغ , فإنّ dysgerminoma في المبيض يمكن أن تحدث في أيّ عمرٍ و ذروةُ الحدوث هي 15 – 19 سنة .

4 – 2 - أورام الخلايا المنتشة Nonseminomatous :

يمكنُ تقسيمها أيضاً إلى أنواعٍ نسيجيةٍ مُمَيّزةٍ مثل :

4 – 2 – 1 - السرطانة المضغية (embryonal carcinoma) :

تنشأ من الخلايا المنتشة البدئية (PGC) التي تتبع **مسارَ تمايزٍ جنينيٍّ باكرٍ** و تضمُّ خلايا غير متمايزةٍ تُشابه نسيجياً الخلايا الجنينية من الكيسة الأريمية (blastocyst) .
السرطانة المضغية نادرة للغاية عند الرضّع و لكن يمكن أن تحدث لدى الإناث قبل سن البلوغ و لدى البالغين من كلي الجنسين . عادة ما يملك هذا الورم مناطقَ نزفٍ و تنخّرٍ و يمكن أن يغزو موضعياً البربخ و الحبل المنوي لدى الذكور[13] . عندما تتواجد خلايا الأرومة الغاذية المخلوية في الورم ، فبإمكانها أن تنتج β-HCG و أن تسبّب بلوغاً مبكّراً كاذباً في الفتيات قبل سن الطمث أو نزفاً مهبلياً لدى الإناث الأكبر سناً [14] .
السرطانة المضغية في الخصية : تعدّ أشيع ورم خلايا منتشة خصوي nonseminomatous لدى البالغين و تشكل 2 – 10% من الأورام في هذه الفئة العمرية . بالإضافة إلى ذلك , فإنّ 80% من أورام الخلايا المنتشة الخصوية الخبيثة المختلطة تحتوي على سرطانة مضغية كمكوّن واحدٍ .

السرطانة المضغية في المبيض : تحدث بشكلٍ أقلَّ شيوعًا من الخصية ، حيث تمثّل 4% من أورام المبيض الخبيثة [14] . متوسّطُ العمر عند التشخيص 14 عامًا ، أصغر قليلاً من ورم الكيس المحي المبيضي . غالباً ما تترافق السرطانة المضغية المبيضية بإنتاج β-HCG و المظاهر الهرمونية مثل البلوغ المبكر ، انقطاع الطمث و الشعرانية.

4 – 2 – 2 - ورم الكيس المحي (yolk sac tumor)(YST) :

ينشأ من الخلايا المنتشة البدئية (PGC) التي تتبع **مسارَ تمايزٍ خارجَ جنينيٍّ** , هو أشيع أورام الخلايا المنتشة الخبيثة عند الرضّع و الأطفال قبل البلوغ [15] . يشكّل 65% من أورام الخلايا المنتشة الخصوية قبل البلوغ [16] , هو أشيع لدى الذكور بعمر 0 – 2 سنة و يمكن أن يحدث كورمٍ نقيٍّ أو كمكوّنٍ خبيثٍ للورم المسخي . YST الخصوي نادر جداً لدى الذكور المراهقين و البالغين في شكله النقيّ , لكنه يحدث فيما يقارب 40% من الأورام المختلطة .
إنّ ارتفاع مستويات البروتين الجنيني – α (AFP) هو علامة مميّزة و واسمة لهذا الورم .
من الشائع أن يُعطي الورم انتقالاتٍ خاصةً إلى الكبد .
إنّ ورم الكيس المحي في المبيض هو ورمٌ عنيفٌ سريرياً و يتظاهر بمراحلَ متقدّمةٍ مع نقائلَ إلى العقد اللمفية أو البنى البريتوانية , متوسّط عمر التشخيص 18 – 19 سنة . من النادر أن يكون ثنائي الجانب .

4 – 2 – 3 - السرطانة المشيمائية (choriocarcinoma) :

تنشأ من الخلايا المنتشة البدئية (PGC) التي تتبع **مسارَ تمايزٍ خارج جنينيٍّ** , و هي نوعٌ نسيجيٌّ نادرٌ يتألف من الأرومة الغاذية الخلوية ، الأرومة الغاذية المخلوية و الأرومة الغاذية خارج الزغابية . يمكن أن يسببَ الورم أعراضَ فقر دمٍ و نزفٍ ، و كذلك بلوغاً مبكّراً كاذباً بسبب إفراز β-HCG من قبل الخلايا السرطانية [17] . عادة ما تكون هذه الأورامُ كبيرةً مع بؤرٍ بارزةٍ من النزف .

السرطانة المشيمائية في الخصية : هي مثل YST ، نادراً ما تكون بالشكل النقي و لكن تحدث فيما يقارب 8 % من أورام الخلايا المنتشة الخصوية المختلطة لدى البالغين [18] .
السرطانة المشيمائية في المبيض : نادرًا ما تحدث كورمٍ نقيٍّ و في كثيرٍ من الأحيان تتظاهر كمكوّنٍ لورم خلايا منتشة مبيضي مختلط ، و عادةً بالترافق مع الورم المسخي .
قد تنشأ السرطانة المشيمائية عند الرضّع كورمٍ بدئيٍّ في الرئة , الكبد , الدماغ , الكلية أو أيّ مكانٍ آخرَ .

4– 2 – 4 - الورم المسخي (teratoma) :

ينشأ من الخلايا المنتشة البدئية (PGC) التي تتبع **مسارَ تمايزٍ جسديّ** , يتظاهرُ نسيجياً كخليطٍ غير منتظمٍ من أنماطٍ خلويةٍ متمايزةٍ من جميع الطبقات المنتشة الجسدية الثلاث (الأديم الظاهر , المتوسط , الباطن) . في بعض الحالات , قد يكتسب مكوّن الورم المسخي حالة تمايزية عصبية فريدة تعرف باسم الورم المسخي غير الناضج .

الورم المسخي الناضج (Mature teratoma) [19]

يمكن أن يحدث الورم المسخي الناضج في المواقع القندية أو خارج القندية . هو أشيع نوع نسيجي لأورام الخلايا المنتشة عند الأطفال . عادةً ما تحتوي الأورام المسخية الناضجة أنسجة جيدة التمايز من طبقات الخلايا الإنتاشية الثلاثة و يمكن مشاهدة أي نوعٍ من الأنسجة داخل الورم .
إنّ الأورام المسخية الناضجة حميدة ، على الرغم من أنّ بعضها قد يفرز إنزيمات أو هرمونات ، كالأنسولين , هرمون النمو , الأندروجينات و البرولاكتين .

الورم المسخي غير الناضج (Immature teratoma) [20]

تحتوي الأورام المسخية غير الناضجة أنسجةً من طبقات الخلايا الإنتاشية للأديم الظاهر , المتوسط و الباطن ، لكن تتواجد أيضاً أنسجةُ غيرُ ناضجةٍ , خاصةً النسيج العصبي الظهاري .
يتم تحديد درجة الأورام المسخية غير الناضجة من 0 إلى 3 على أساس كمية الأنسجة العصبية غير الناضجة الموجودة في عينة الورم . من المرجّح أن تحوي الأورام ذات الدرجة الأعلى بؤراً من ورم الكيس المحي . يمكن أن تسلك الأورام المسخية غير الناضجة سلوكاً خبيثاً و أن تُعطي نقائل .
تحدث الأورام المسخية غير الناضجة في المقامِ الأوّلِ عند الأطفال الصغار في مواقعَ خارجَ قنديةٍ و في المبيض لدى الفتيات بالقرب من سن البلوغ ، لكن لا يوجد أيّ ارتباطٍ بين درجة الورم وعمر المريض . قد تفرزُ بعض هذه الأورام إنزيماتٍ أو هرموناتٍ مثل فازوبرسين .

4 – 2 – 5 - ورم الخلايا المنتشة المختلط (Mixed GCT) :

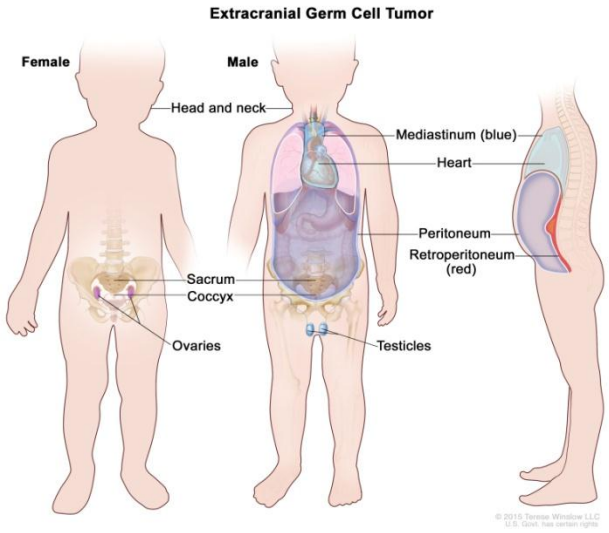
يتكوّن هذا الورم من اثنين أو أكثر من الأنماط النسيجية الخبيثة للخلايا المنتشة . يشكّل الورم المختلط 1% من جميع أورام الخلايا المنتشة المبيضية و 8% من أورام الخلايا المنتشة الخبيثة في المبيض لدى الأطفال و المراهقين [21] .في حين يشكّل الورم المختلط ثلث أورام الخلايا المنتشة الخصوية لدى الذكور بعد البلوغ [22].
أهمّ مكوّنات الورم المختلط هي dysgerminoma , ورم الكيس المحي و الورم المسخي (teratoma) , بينما تكون السرطانة المضغية و السرطانية المشيمائية أكثر ندرةً في الورم المختلط .

يوضّح الجدول (1) أشيع أورام الخلايا المنتشة عند الأطفال وفقاً للعمر , الموقع التشريحي و النمط النسيجي للورم [23] .

الجدول (1) : أشيع أنماط GCTs عند الأطفال حسب الفئة العمرية , الموقع التشريحي و النمط النسيجي			
الفئة العمرية	**الموقع التشريحي**	**النمط النسيجي المعتاد**	**ملاحظات**
حديثي الولادة و الرضّع	المنطقة العجزية العصعصية (40%) المبيض المنصف (2 – 15%) البطن (5%) المنطقة القحفية الوجهية (< 5%)	الورم المسخي (teratoma)	GCTs هي أشيع الأورام لدى حديثي الولادة , إنّ ورم الكيس المحي (YST) هو أشيع أورام الخلايا المنتشة الخبيثة في هذه المرحلة العمرية
الطفولة	الخصية	ورم الكيس المحي مع معدّل انتقالات منخفض (5%)	تسلك GCTs سلوكاً حميداً / مخاتلاً عندما تتظاهر في المواقع القندية
	المبيض	الورم المسخي (teratoma)	
	المنصف	حوالي 15% خبيثة . أشيع نمط نسيجي خبيث هو ورم الكيس المحي لدى الذكور و الإناث الصغار , و النمط النسيجي المختلط لدى الذكور الأكبر سناً	Seminoma و Dysgerminoma القندية نادرة و عادةً ما تترافق مع خلل تنسّج قندي
البلوغ و المراهقة	الخصية	الأورام المسخية بعد البلوغ تملك ميلاً للانتقال أكثر من مرحلة ما قبل البلوغ معدّل حدوث أعلى للسرطانة المضغية و الأورام nonseminomatous المختلطة	أورام الخلايا المنتشة هي أشيع الأورام الصلبة لدى الذكور اليافعين
	المبيض	الورم المسخي الناضج	

5 – التظاهر السريري

ينبغي أخذُ تشخيص ورم الخلايا المنتشة بعين الاعتبار في أيّ ورمٍ يتظاهرُ على الخطّ الناصف .
أكثر المواقع شيوعاً للتظاهر خارج القحف هي الأقناد (الغدد التناسلية) (الخصيتين أو المبيضين) المنطقة العجزية العصعصية ، خلف البريتوان و المنصف (الشكل 1) [24] .



الشكل (1) : رسم تصويري لأشيع مناطق أورام الخلايا المنتشة خارج القحف

إنّ الموجودات السريرية لأورام الخلايا المنتشة خارج القحف عند التظاهر خاصّةٌ بكلّ موقعٍ .
تتباينُ المواقع البدئية لهذه الأورام حسب العمر .

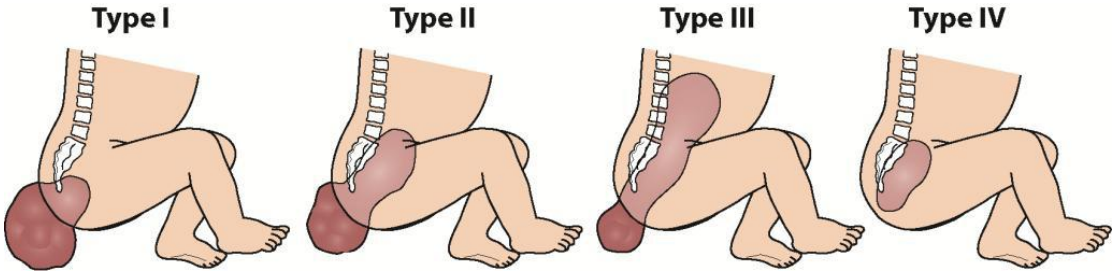
تتظاهر الأورام القندية (خاصةً الخصوية) خلال الطفولة لكنها أشيع بعد البلوغ . تتظاهر الأورام العجزية العصعصية (أشيع لدى الإناث) إما عند الولادة (و غالباً ما تكون أورام مسخية ناضجة/غير ناضجة) أو ما بين 6 شهور إلى 4 سنوات من العمر (و غالباً ما تكون أورام خلايا منتشة خبيثة مختلطة مع مكوّن كيس محي بارز) .
إنّ أورام الخلايا المنتشة المنصفية نادرة في الطفولة و يرتفع معدّل الحدوث عند بدء البلوغ خاصةً عند الذكور .

تتواجد النقائل البعيدة في ما يقرب من 20 % من المرضى و عادة ما تشتمل الرئتين ، يمكن أن تحدث نقائل إلى العظام , الكبد و الدماغ [25] .

5 – 1 - أورام الخلايا المنتشة العجزية العصعصية (Sacrococcygeal GCTs)

هي أشيعُ أورام الخلايا المنتشة خارج القندية عند الأطفال , تحدث بشكلٍ رئيسيٍّ لدى الإناث (75% من الحالات) , و مع ذلك لا تختلفُ معدّلات الخباثة بين الجنسين . تترافق 18% من الحالات مع تشوهاتٍ خلقيةٍ . يُشخَّص أكثرُ من نصفِ أورام الخلايا المنتشة العجزية العصعصية في اليوم الأوّل من الحياة , لكن يُشخَّص ما يقارب 10% من الحالات بعد عمر السنة [26] .

من الناحية التشريحية , تمّ تصنيفها إلى أربعةِ أنواعٍ حسب درجة امتدادها الخارجي مقابل امتدادها الداخلي (داخل الحوض / داخل البطن) كما هو موضّح في الشكل (2) [26] .



الشكل (2) : تصنيف Altman التشريحي للأورام المسخية العجزية العصعصية

من الناحية السريرية يمكن أن تتظاهر بطريقتين :

1- كتلة كبيرة خارجية التنبت (exophytic) عند حديثي الولادة (> 90% من الحالات) . و هي حميدةٌ و غالباً ما تكون أوراماً مسخيةً (teratomas) مع أو بدون مكوناتٍ من أورام الكيس المحّي . إنّ التشخيص التفريقي في هذه الفئة العمرية محدودٌ ، و مع ذلك في بعض الأحيان , قد تؤدّي الأورام الوعائية (haemangiomas) الكبيرة أو الأورام الأرومية العصبية (neuroblastic) إلى الشكّ بالتشخيص .
كثيراً ما يتم كشف هذه الأورام قبل الولادة عبر التصوير الروتيني , و إذا كانت كبيرةً للغاية قد تؤدّي إلى موهِ الجنين أو عرقلةِ المخاضِ .

2- كتلة داخليّة مع امتدادٍ داخلَ الحوض/البطن , تتظاهر بين 0 – 4 سنوات , و غالباً ما تكون أعراضُ التظاهر هي الألم عند الجلوس , عدم تناظر الأرداف , سوءُ وظيفة المثانة ، الإمساك أو خللٌ في وظيفة الأطراف السفلية [26] . عندما يتأخّرُ التشخيص ، من المرجّح أن تخضع هذه الأورام لتحوّلٍ خبيثٍ لتشملَ مكونات ورم الكيس المحّي .

5 – 2 - أورام الخلايا المنتشة الخصوية (Testicular GCTs)

تختلفُ أورام الخلايا المنتشة الخصوية من الناحية البيولوجية و النسيجية بينَ مرحلتي الطفولة و ما بعد البلوغ .

- **في مرحلة ما قبل البلوغ (الرضّع و الأطفال)** : أشيع GCTs الخصوية هو ورم الكيس المحي (YST) و هو ورمٌ خبيثٌ حيث يشكّلُ الغالبية العظمى من الحالات [27] و يشكّل الورم المسخي (teratoma) ثاني أشيعَ ورمٍ و يكون ناضجاً في 85% من حالاته[28]. إنّ seminoma , السرطانة المضغية و السرطانة المشيمائية نادرةً في الخصية في هذه الفئة العمرية . يملك 85% من الأطفال الذين تقلُّ أعمارهم عن 4 سنوات ورماً يقتصر على الخصيتين (stage I) .

- **في مرحلة ما بعد البلوغ** : تكون خصائص GCTs السريرية و البيولوجية مشابهةً للبالغين , أشيع الأنماط النسيجية في هذه الفئة العمرية هي seminoma , السرطانة المضغية , السرطانة المشيمائية و الورم المختلط [29] , يُشاهَد الورم المسخي كمكوّنٍ في 50% من الأورام المختلطة nonseminomatous , و من النادر أن يتواجد كورمٍ نقيٍّ .

تتظاهر أورام الخلايا المنتشة الخصوية عادةً كتورّمٍ معمّمٍ غيرُ مؤلمٍ في كيس الصفن . قد يحدث تمدّد موضعي للحبل المنوي و البربخ ، و من الممكن أن تلتبس أعراض التظاهر مع التهاب البربخ . تُشاهد أعراض الانتقالات ، بما في ذلك الألم الظهري أو البطني , السعال أو الزلة التنفسية عند التظاهر لدى حوالي 10 % من المرضى البالغين [30] .
غالباً ما يفيد التصوير الأوّلي بالأمواج فوق الصوتية للخصية و الذي يُظهر أنّ الآفة هي داخل الخصية مع مناطق من التكلس المجهري في توضيح التشخيص التفريقي ، و الذي يتضمّن القيلة المائية (hydrocele) ، الخمج ، الالتواء (torsion)، أورام الحبل الجنسي السدوية ، اللمفوما و الساركوما العضلية المخططة نظيرة الخصوية .
إنّ السرطانة المشيمائية (choriocarcinoma) هي النوع النسيجي الأكثر عنفاً في أورام الخلايا المنتشة الخصوية ، مع ميلٍ إلى حدوثِ انتقالاتٍ دمويةٍ . قد يملك المرضى ورماً بدئياً خفيّاً مع شكاياتٍ خصويةٍ خفيفةٍ أو بدون شكاياتٍ ، و لكن مع أعراضٍ ناجمةٍ عن نزف النقائل الحشوية ، كنفث الدم أو الأعراض العصبية الناتجة عن النقائل الدماغية .
نظرًا لخطر النزف ، فإنّ الاشتباه بتشخيص سرطانة مشيمائية نقائلية هو حالة طبية إسعافية تتطلّب البدء الفوري بالعلاج ، وغالبًا دون إجراء خزعة مؤكِّدة و إنما عند الاشتباه بالتشخيص بالاعتماد على أعراض و علامات التظاهر, المظهر الشعاعي و الارتفاع الملحوظ في ß-HCG و مع ذلك ، فقد تم افتراض أنّ العلاج الكيميائي قد يحرّض حدوث النزف ، و بالتالي يحتاج المرضى إلى مراقبة دقيقة للغاية ؛ لذلك ينصح بعض الأطباء ببدء العلاج الكيميائي في وحدة العناية المركزة (ICU) [31] .

5 – 3 - أورام الخلايا المنتشة المبيضية (Ovarian GCTs)

أشيع الآفات المبيضية لدى حديثاتِ الولادة و الرضيعات هي الكيسات المبيضية [32] . عادةً ما تُشفى هذه الكيسات عفوياً دون تداخل . تشكّل أورام الخلايا المنتشة 75% من أورام المبيض في العقدين الأولين و حوالي 90% من أورام المبيض لدى الفتيات ما قبل الحيض .

إنّ غالبية GCTs في الطفولة (95%) هي أورام مسخية ناضجة حميدة , و 5% من هذه الأورام خبيثة و تشمل الورم المسخي غير الناضج , dysgerminoma , أورام الكيس المحي , السرطانة المشيمائية , السرطانة المضغية و أورام الخلايا المنتشة المختلطة [33] .

تتظاهرُ عادةً (في 85% من الحالات) كبدءٍ تدريجيٍّ لانتفاخٍ و عدم ارتياحٍ بطنيٍّ , ألمٍ بطنيٍّ أو كتلةٍ حوضيةٍ مجسوسةٍ . في 10 – 25% من الحالات تتظاهر أورام الخلايا المنتشة المبيضية بأعراض بطنٍ حادٍ و غالباً ما يقترحُ ذلك حدوث التواءٍ ، تمزّقٍ أو نزفٍ داخل الورم , الأمرُ الذي يتطلّب فتح بطنٍ إسعافيٍّ [34] . تشمل أعراض التظاهر الأقل شيوعاً الحمّى (10%) و النزف المهبلي (10%) .
يشمل التشخيص التفريقي للأورام المبيضية عند الأطفال الكيسات المبيضية الحميدة ، أورام الحبل الجنسي السدوية و نادراً سرطان المبيض الظهاري من النمط الكهلي .

من الجدير بالذكر أنّ dysgerminoma يتظاهر في 10 – 15 % من الحالات بشكلٍ ثنائيّ الجانب , لذلك عند وضع التشخيص أثناء العمل الجراحي بالمقطع التجميدي (frozen section) , فإنّ الأمر يتطلّب المعاينة الدقيقة و أحياناً أخذ خزعة من المبيض المقابل [35].

5 – 4 - أورام الخلايا المنتشة المنصفية (Mediastinal GCTs)

إنّ أورام الخلايا المنتشة المنصفية نادرةٌ جداً , تشكّل 5% من جميع GCTs و 6 – 18% من جميع الأورام المنصفية عند الأطفال [26] . ما يقارب 15% من أورام الخلايا المنتشة المنصفية خبيثة و تحمل الإنذار الأسوأ من بين جميع GCTs [37] .

تم وصف الترافق بين هذه الأورام مع متلازمة كلاينفلتر (Klinefelter's) و بعض الاضطرابات الدموية . بالرغم من أن GCTs المنصفية عادة ما تتواجد في المنصف الأمامي , فقد تتواجد أحياناً ضمن التامور و القلب .

عادةً ما تكون أورام الخلايا المنتشة المنصفية عند الأطفال بعمر أصغر من سنة أوراماً مسخيّة (teratomas) ناضجةً أو غيرَ ناضجةٍ .
لدى لأطفال ما قبل البلوغ , تكون إمّا أورام كيس محّي نقية أو تملك مكوّن كيس محيّ بارز .
لدى المراهقين ، تكون أورام الخلايا المنتشة المنصفية أكثر شيوعاً عند الذكور و عادةً ما تحتوي على خليطٍ من مكوناتٍ خبيثةٍ (ورم الكيس المحّي ، السرطانة المضغية والسرطانة المشيمائية) و ورمٍ مسخيٍّ ، بالإضافة إلى مكوّنات من غير الخلايا المنتشة مثل ورم الأديم الظاهر العصبي البدائي [38] .

يتظاهر المرضى بأعراضٍ ناجمةٍ عن انضغاط المجرى الهوائي ، انسداد الوريد الأجوف العلوي, أو قصور القلب (ألم صدري , سعال , زلة تنفسية) [39] . من الممكن أن يتمّ كشف هذه الأورام صدفةً عند إجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية للجنين أو عند استقصاء ذات رئةٍ غير مستجيبةٍ على العلاج المعياري بالصادات الحيوية .

التشخيص التفريقي الرئيسي هو اللمفوما .

6 – التشخيص

يشملُ التقييم التشخيصي لأورام الخلايا المنتشة الدراسة الشعاعية و التصويرية بالإضافة إلى قياس الواسمات الورمية . في الحالات المُشتَبَهة , يمكن للواسمات الورمية أن تقترح التشخيص قبل الجراحة أو الخزعة . يستند التشخيص النهائي المؤكّد على الدراسة النسيجية .

6- 1 – الدراسة الشعاعية و التصويرية

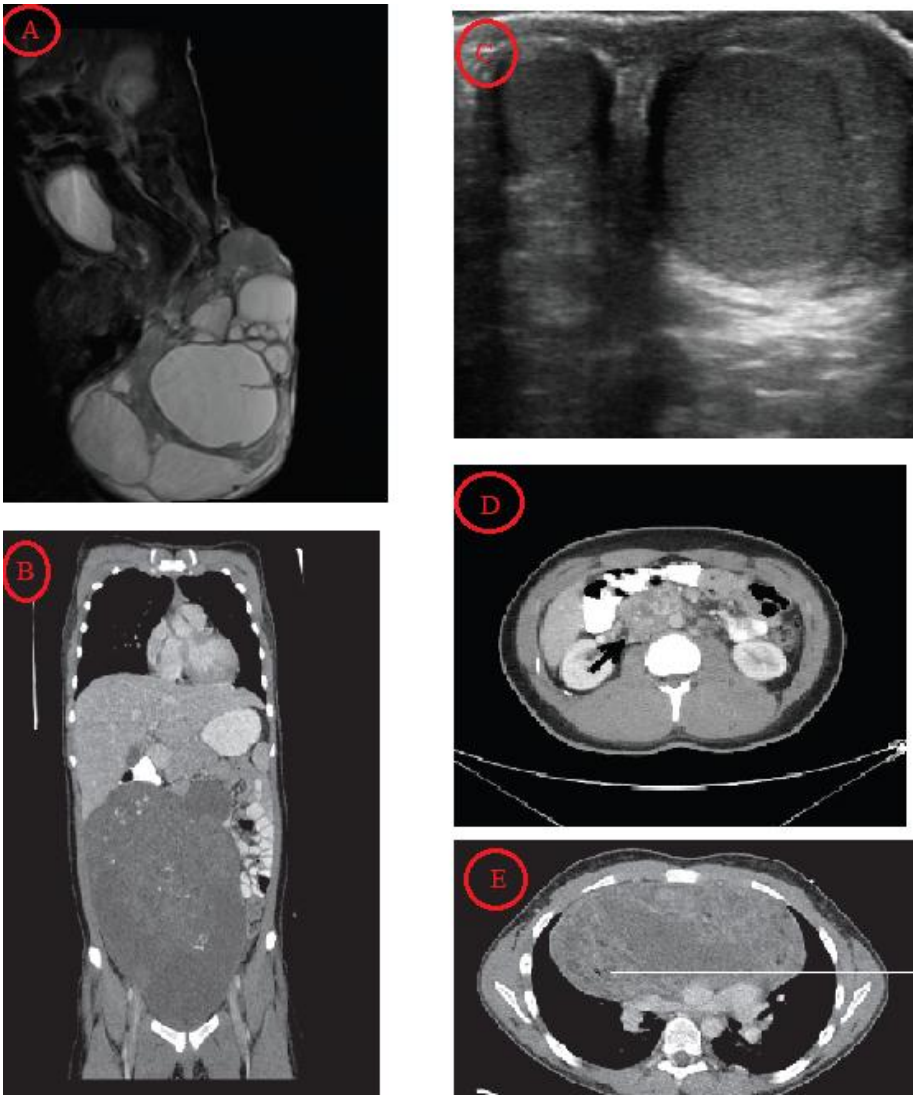
يجب أن يخضع جميع الأطفال المشتَبَهين بالإصابة بأورام الخلايا المنتشة لتقييم شعاعي و تصويري (الشكل 3) لتحديد امتداد الورم يشمل :

- التصوير بالأمواج فوق الصوتية (إذا كانت الخصية هي الموقع البدئي)
- طبقي محوري (CT) , أو تصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) للبطن/الحوض
- طبقي محوري (CT) للصدر

يُجرى التحديد الشعاعي لمرحلة الورم (radiological staging) قبل الجراحة و هو يتيحُ للطبيب التمييزَ ما بين الإصابة الخبيثة و التغيّراتِ ما بعد الجراحية (كالانخماص الرئوي على الطبقي المحوري للصدر أو ضخامة العقد اللمفية بعد الجراحة) .

يمكنُ لأورام الخلايا المنتشة الخبيثة أن تنتقل إلى العظام أو الدماغ . بالرغم من أنّ النقائل العظمية و الدماغية تُعتبرُ نادرةً في هذه الأورام , فقد أشارت دراسة ألمانية إلى أنّ 10% من المرضى يعانون من نقائل عظمية خاصة في المرحلة IV (29%) [40] . تحدث النقائل الدماغية لدى حوالي 4% من المرضى [41] . ينبغي إجراء المسح العظمي في حال وجود علامات سريرية للإصابة و كذلك لدى جميع المرضى مع مرض متقدّم (stage III , IV) . بينما ينبغي إجراء الطبقي المحوري أو التصوير بالرنين المغناطيسي للرأس في حال وجود علامات سريرية للإصابة و لدى جميع مرضى السرطانة المشيمائية النقائلية [41] .

بالرغم من أن المسح بال (fluorodeoxyglucose F 18 PET) لم يتمّ تقييمه بشكلٍ منهجيّ عند الأطفال , إلا أنّ استخدامهُ يصبح روتينياً أكثر لدى المرضى البالغين في سياق تقييم الكتلة المتبقية بعد الجراحة .



الشكل (3) : التصوير الشعاعي لأشيع خمس تظاهراتٍ سريريةٍ لأورام الخلايا المنتشة عند الأطفال :

A : MRI لورم مسخي (teratoma) عجزي عصعصي لدى طفلة حديثة الولادة
B : CT صدر , بطن و حوض لورم مبيضي لدى طفلة
C: تصوير بالأمواج فوق الصوتية لورم كيس محي خصوي لدى وليد
D : CT بطن يظهر اعتلال عقد لمفية خلف البريتوان(السهم) من ورم خلايا منتشة مختلط خصوي لدى مراهق
E : CT صدر لورم خلايا منتشة منصفي مختلط

6 – 2 – الواسمات الورمية (Tumor markers):

تفرزُ بعضُ أنواعِ أورام الخلايا المنتشة بروتينات يمكن استخدامُها كواسمات لوجودِ الورم . يوجّه نمطُ هذه الواسمات الورمية و درجةُ ارتفاعها نحو النمط النسيجي المحتمَل [42].

6 – 2 – 1 – البروتين الجنيني – ألفا (α-fetoprotein) (AFP)

هو بروتين سكري يُصطَنع من قبل كبد الجنين و الكيس المحي . خلال السنة الأولى من العمر ، يملكُ الرضّع مستوياتٍ مصليةٍ مرتفعةً من AFP و التي لا علاقة لها بوجود أورام الخلايا المنتشة . إنّ نصف العمر المصلي لـ AFP هو من 5 إلى 7 أيام .
يجب أن يتمّ تفسير نتيجة المستوى المصلي ل AFP بالاستناد إلى القيم المرجعية المعدّلة حسب العمر .
يرتفع AFP لدى مرضى ورم الكيس المحي [43] , و كذلك يمكن مشاهدةُ ارتفاعٍ طفيفٍ (< 100 مغ/لتر) في السرطانات المضغية و الأورام المسخية غير الناضجة (ربما بسبب وجود بؤرةٍ مجهريةٍ خفيةٍ من ورم الكيس المحي ضمن الورم) .
عند كشفِ ارتفاعٍ في AFP , يجب أخذ الأسباب الأخرى لارتفاعه بعين الاعتبار في التشخيص التفريقي بما في ذلك : الاصطناع من ورمٍ كبديٍّ مثل Hepatocellular carcinoma أو hepatoblastoma , التهاب أو عمل جراحي على الكبد ، الورم البطاني الوعائي الكبدي (hemangioendothelioma) ، الورم الأرومي البنكرياسي (pancreatoblastoma) ، رنح توسّع الشعيرات (ataxia -telangiectasia) , قصور الدرق , عوز حمض الفوليك , اضطرابات المناعة الذاتية , متلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS) , آفات القلب الولادية , التليف الكيسي و اضطرابات تكدّس الصفيحات [42].

6 – 2 – 2 – موجِّهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية- بيتا (ß-HCG) (Beta - human chorionic gonadotropin) [44]

هو هرمون ببتيدي يتمّ إنتاجه في الحمل , يُصطَنَع من قبل الجنين بعد فترةٍ وجيزةٍ من الحمل و بعد ذلك من الأرومة الغاذية المخلوية (جزء من المشيمة) . إنّ دورَ هذا الهرمون هو منع تلاشي الجسم الأصفر في المبيض و بالتالي الحفاظ على إنتاج البروجسترون الذي يعدُّ أمراً بالغ الأهمية للحمل في البشر . يتراوحُ نصفُ العمر المصلي لـ ß -HCG من يومٍ إلى يومين .
يمكن أن يرتفع ß-HCG بشكلٍ كبيرٍ في الأورام التي تنشأ في الأنسجة خارج الجنينية مثل السرطانة المشيميائية . يرتفع ß-HCG بشكلٍ طفيفٍ (< 50 وحدة دولية/لتر) في بعض الأحيان في seminoma/dysgerminoma .
يشمل التشخيص التفريقي لارتفاع HCG الحمل ، داء الأرومة الغاذية الحملي ، و نادراً الأورام الكبدية أو الأورام الغدية الصماوية العصبية الأخرى .

يوضّح الجدول (2) المستويات المصلية للوراسمات الورمية وفقاً للنمط النسيجي [45].

الجدول (2) : الأنماط النسيجية و مستويات الواسمات الورمية [45]	
النمط النسيجي	**الواسم الورمي**
Seminomatous	• مستويات منخفضة من AFP • مستويات منخفضة من ß-HCG في dysgerminoma بسبب وجود خلايا عملاقة للأرومة الغاذية المخلوية
ورم الكيس المحي (YST)	• +++ AFP
السرطانة المضغية	• + AFP • +++ ß-HCG
السرطانة المشيمائية	• + ßHCG
الورم المسخي الناضج	
الورم المسخي غير الناضج	• + AFP • + ß-HCG
ورم الخلايا المنتشة المختلط	• يعتمد على المكوّنات

يمكن أن تكون المستويات المصلية للواسمات الورمية عند التشخيص ذات قيمةٍ إنذاريةٍ .
تمّ إثبات الأهميّة الإنذارية للواسمات الورمية لدى مرضى سرطان الخصية البالغين . لكن ما تزال المعلومات حول أهميتها الإنذارية لدى الأطفال محدودةً .
يمكن أن تُستَخدم الواسمات الورمية أيضاً للتمييز بين أورام المرحلة I و المرحلة II .
بالنسبة لمرضى أورام الخلايا المنتشة القندية مع استئصال جراحي تامّ للورم من دون دليل شعاعي أو باثولوجي على مرض متبقي (stage I) , غالبًا ما يوصى باستراتيجية المراقبة و الانتظار . و مع ذلك ، إذا فشلت الواسمات الورمية في الانخفاض وفقاً لنصف العمر المتوقع ، فإنّ المريض بحكم التعريف يملك نقائل خفيّة . يجب أن يتم رفع مرحلة المرض إلى(stage II) و يبدأ العلاج . خلال الشوط الأوّل من العلاج الكيميائي ، لوحظ أن الواسمات الورمية قد ترتفع بشكلٍ عابرٍ . و مع ذلك ، ينبغي أن تنخفض الواسمات إلى المستوى المتوقع بحلول بداية الشوط الثاني من العلاج الكيميائي .

7 – المقاربة العلاجية

إنّ أورام الخلايا المنتشة (GCTs) خارج القحف عند الأطفال غيرُ متجانسةٍ . تتعلّق فوائد و محدّدات العلاج بالنمط النسيجي للورم . على سبيل المثال ، قد لا يستجيب بعض هذه الأورام كالورم المسخي (teratoma) الناضج و غير الناضج للعلاج الكيميائي .

بالاعتماد على العوامل السريرية ، قد يتضمّن العلاج المناسب واحدًا مما يلي [46] :

- استئصال جراحي يليه مراقبة و متابعة دقيقة لنكس المرض .
- استئصال جراحي أوّلي يليه علاج كيميائي قائم على البلاتين (platinum) .
- خزعة الورم التشخيصية و علاج كيميائي قائم على البلاتين قبل الجراحة بليه استئصال الورم النهائي .
- قد يكون هنالك حاجة للعلاج الشعاعي المتمم في حال عدم القدرة على الاستئصال التام و وجود بقايا ورمية .

من أجل زيادة البقيا على المدى الطويل مع تقليل حدوث عقابيل طويلة الأمد متعلّقة بالعلاج (كالابيضاض الثانوي , العقم , فقدان السمع و سوء الوظيفة الكلوية) ، يحتاج الأطفال المصابون بأورام الخلايا المنتشة خارج القحف إلى رعايةٍ في مراكز سرطان الأطفال مع خبرةٍ في علاج هذه الأورام النادرة .

8 – العلاج الجراحي

على الرغم من أنّ أورام الخلايا المنتشة الخبيثة تاريخياً قد عُولجت بالاستئصال الجراحي الأوّلي و العلاج الكيميائي المُعزّز (adjuvant) , لم يكن هنالك أيُّ فرقٍ واضحٍ في الشفاء بين الذين تمّ علاجهم بالاستئصال الجراحي الأوّلي أو الاستئصال الجراحي بعد العلاج الكيميائي [47] .
لا ينبغي محاولة إجراء الاستئصال الجراحي العنيف عند التظاهر الأوّلي إذا كان بمقدور العلاج الكيميائي قبل الجراحة (neoadjuvant) أن يساعد في التقليل من المراضة الجراحية .

8 – 1 - العلاج الجراحي لأورام الخلايا المنتشة في الخصية :

يُستطب المدخل الإربي مع السيطرة الوعائية الباكرة للحبل المنوي في جميع حالات أورام الخصية [48] . ينبغي ألا يُستَخدَم المدخل عبر كيس الصفن لأنّ من شأنه أن يؤذي القنوات اللمفاوية و يرفع من مرحلة الورم . يمكن أن يخضع الأطفال قبل البلوغ مع مستويات AFP طبيعية لجراحةٍ مع الحفاظ على الخصية و استئصالٍ تامٍّ للورم السليم إن أمكن ، حيث أنّ التشخيص هو عادةً إما ورم مسخي (teratoma) أو ورم خصوي سدوي (stromal) .
يجب أن يخضع الأطفال قبل البلوغ مع مستويات AFP مرتفعة بالنسبة للعمر لاستئصالٍ جذريٍّ للخصية بدون إحداث أذيةٍ لمحفظة الورم أثناء الجراحة . لا يُستطَب تجريف العقد اللمفاوية خلف البريتوان في علاج الأطفال قبل سن البلوغ.
بعد البلوغ ، تترافق معظم أورام الخلايا المنتشة الخصوية (بما في ذلك الورم المسخي) بآفاتٍ سليفية (precursor) داخل النسيج الخصوي المجاور و تُعرَف باسم تنشؤات الخلايا المنتشة داخل الأنبوبية (intratubular) . و بالتالي ، هنالك حاجةٌ لاستئصال الخصية الجذري الإربي .
ما يزالُ دور تجريف العقد اللمفاوية خلف البريتوان عند المراهقين مع ضخامة العقد اللمفاوية غيرَ واضحٍ ، و هنا ينبغي أن يتّبع الأطباء المعالجون التعليمات الإرشادية المستخدمة عند الكهول [49] . دائماً ما يُطبّق العلاج الكيميائي بعد استئصال الخصية ، و يتمّ تجريف العقد اللمفاوية خلف البريتوان بشكلٍ انتقائيٍّ للمرضى عند بقاء ضخامة عقد لمفاوية أو ارتفاع مستويات AFP أو ß-HCG في نهاية العلاج الكيميائي .

8 – 2 - العلاج الجراحي لأورام الخلايا المنتشة في المبيض :

إنّ معظم الكتل المبيضية عند الأطفال هي كيساتٌ حميدة . و مع ذلك ، في حال كانت الأورام كبيرةً و معقّدةً ، صلبةً ، أو مترافقةً مع ارتفاع مستويات AFP أو ß-HCG ، يجب أن تتمَّ مقاربتها كأورام خلايا منتشة مشتبه بها . يجب أن يتم استئصال الورم و المبيض المصاب دون بقايا و دون أذيةٍ لمحفظة الورم , لأنّ ذلك من شأنه أن يؤثر على التصنيف المرحلي التشريحي المرضي [50] . نظراً لأهمية المرحلة (stage) في تحديد استخدام العلاج الكيميائي المُعزّز، يغدو تحديد المرحلة الجراحي الكامل إلزامياً . و لتحقيق ذلك , فإنّ كلّاً مما يلي مطلوبٌ :

غسالة من سائل البريتوان للدراسة الخلوية ؛ تأمّل و جس كلٍّ من السطوح البريتوانية ، الثرب ، العقد اللمفاوية خلف البريتوان و المبيض المقابل ؛ و خزعة من أيّةِ منطقةٍ مشبوهةٍ [51] .
من الممكن أن تكون الدراسة الخلوية للسائل البريتواني أو الغسالة البريتوانية إيجابيةً للخلايا الخبيثة حتى لو كان التأمّل العياني لجميع الأنسجة طبيعياً . إذا لم يظهر المبيض المقابل بوضوحٍ أثناء التصوير قبل الجراحة ، ينبغي إجراء التنميط المناعي (karyotype) قبل الجراحة و البحث أثناء العملية عن الغدة التناسلية التلمية (streak gonad). في حال إصابة المبيض ثنائية الجانب , قد يتيح العلاج الكيميائي قبل الجراحة (neoadjuvant) و تأخير الاستئصال إجراءَ جراحةٍ محافظةٍ على الخصوبة .

8 – 3 - العلاج الجراحي لأورام الخلايا المنتشة العجزية العصعصية :

إنّ معظم الأورام العجزية العصعصية لدى حديثي الولادة هي أورام مسخية (teratomas) حميدة ، و يغدو الاستئصال الجراحي الكامل بما في ذلك استئصال العصعص ضرورياً للحدِّ من خطر النكس [47] .
نظراً لأن احتمال النكس في أورام الكيس المحّي قد يصل إلى 14% [52] ، فإنّ ذلك يتطلّبُ متابعةً مستمرةً عبر القياس التسلسلي لمستويات AFP ، فحص المستقيم أو التصوير بالأمواج فوق الصوتية .

تقترح البيانات من تجارب MAKEI الألمانية أنّ العلاج الكيميائي قبل الجراحة (neoadjuvant) مع تأخير استئصال الورم يمكن أن يحسّن نتائج البقيا لدى مرضى الأورام العجزية العصعصية التي يتمُّ تشخيصها بعد فترة حديثي الولادة [47] .

8 – 4 - العلاج الجراحي لأورام الخلايا المنتشة لأورام المنصف :

تشمل المقاربات الجراحية لاستئصال الأورام المنصفية البدئية فتح الصدر (thoracotomy) أو فتح القص (sternotomy) .

8 – 5 - العلاج الجراحي لأورام الخلايا المنتشة خلف البريتوان :

تحتاج الأورام البدئية خلف البريتوان إلى شقٍّ كبيرٍ عبر البطن لاستكشافٍ كافٍ . بالرغم ممّا يحمله من تحدّياتٍ ، فإنّ الاستئصال الكامل لهذه الأورام هو المطلوب عموماً للشفاء ، على الرغم من المراضة المرتبطة به [53] .

9 – تحديد المرحلة الجراحي (surgical staging)

كما هو الحالُ في أورام الطفولةِ الصلبة الأخرى ، تؤثّر المرحلة بشكلٍ مباشرٍ على نتائج المرضى الذين يعانون من أورام الخلايا المنتشة الخبيثة (GCTs) . توضّح الجدول (3,4,5) تحديد المرحلة الجراحي (surgical staging) لكلٍّ من أورام الخلايا المنتشة الخصوية , المبيضية و خارج القندية على الترتيب وفقاً لمجموعة أورام الأطفال (COG) (Children's Oncology Group) [54] .

9 - 1 - تحديد المرحلة لأورام الخلايا المنتشة الخصوية

الجدول (3) : تحديد المرحلة لأورام الخلايا المنتشة الخصوية وفقاً ل COG [46]

المرحلة	وصف الورم
I	(1) يقتصرُ الورم على الخصية (الخصيتين) مع حوافٍ مجهريةٍ سلبيةٍ ، استئصالٌ تامٌّ للورم بتقنية استئصال الخصية الإربي العالي . (2) عدم تأدّي محفظة الورم بإجراء خزعة الإبرة ، الخزعة الجراحية ، أو تمزّق الورم . يعتبر المرضى الذين خضعوا لعملية استئصال الخصية بمدخلٍ صفنيٍّ دون أذية محفظة الورم و مع إزالة الحبل المنوي إلى مستوى الحلقة الداخلية من المرحلة I . يمكن اعتبار المرضى الذين خضعو لخزعة استئصالية مع استئصال خصية كامل و استئصال الحبل المنوي بنفس العملية كمرحلة I . (3) عدم وجود دليل سريري شعاعي أو نسيجي على مرض خارج الخصيتين . (4) جميع العقد اللمفاوية أقل من 1 سم على التصوير متعدد الشرائح) . (**ملاحظة** : تتطلّب العقد بحجم 1-2 سم متابعة لفترة زمنية قصيرة خلال 4 - 6 أسابيع . إذا لم تتراجع العقد خلال هذه المدّة ، يجب التفكير بأخذ خزعة أو الانتقال إلى العلاج الكيميائي. في حال كبر حجم العقد , يجب الانتقال إلى العلاج الكيميائي) .
II	(1) استئصال خصية كامل مع أذية محفظة الورم في الموقع (in situ)(سواء بخزعة الإبرة أو الخزعة الجراحية قبل الجراحة أو أثناء الجراحة) . (2) بقايا مجهرية للورم في كيس الصفن أو عالياً في الحبل المنوي (بما لايتجاوز 5 سم عن النهاية القريبة) . الواسمات الورمية مرتفعة بعد تجاوز العمر النصفي لها . العقد اللمفاوية سلبية .
III	(1) إصابة العقد اللمفاوية خلف البريتوان ، و لكن لا إصابة حشوية أو خارج البطن . (1) العقد اللمفاوية $\leq$ 2 سم . أو العقد اللمفاوية > 1 سم و لكن < 2 سم على محور قصير عبر CT متعدد الشرائح و التي لا تتراجع عند إعادة التصوير بعد 4-6 أسابيع.
IV	نقائل بعيدة ، بما في ذلك الكبد , الرئة , العظام و الدماغ.

9 – 2 - تحديد المرحلة لأورام الخلايا المنتشة المبيضية

الجدول (4) : تحديد المرحلة لأورام الخلايا المنتشة المبيضية وفقاً ل COG [46]	
المرحلة	**وصف الورم**
I	(1) استئصال الورم المبيضي دون أذيةِ محفظةِ الورم . (2) لا دليل على اختراق جزئي أو كامل للمحفظة . (3) الدراسة الخلوية البريتوانية سلبية للخلايا الخبيثة . (4) توثيق خلو الأسطح البريتوانية و الثرب من المرض في تقرير الجراحة أو إذا كانت الدراسة النسيجية سلبية للخزعات في حال كان مظهرها غير طبيعي . (5) العقد اللمفاوية جميعها أقل من 1 سم أو أثبتت الخزعة أنّها سلبية) . (**ملاحظة** : تتطلّب العقد بحجم 1-2 سم متابعة لفترة زمنية قصيرة خلال 4-6 أسابيع . إذا لم تتراجع العقد خلال هذه المدّة ، يجب التفكير بأخذ خزعة أو الانتقال إلى العلاج الكيميائي . في حال كبر حجم العقد , يجب الانتقال إلى العلاج الكيميائي) .
II	(1) استئصال الورم المبيضي بالكامل و لكن مع خزعةٍ قبلَ الجراحة ، أو أذية محفظة الورم في الموقع (in situ) ، أو دليلٍ نسيجيٍّ على اختراقٍ جزئيٍّ أو كاملٍ للمحفظة . (2) الورم > 10سم مستأصل تنظيرياً . (3) يجب أن تكون الدراسة الخلوية البريتوانية سلبيةً للخلايا الخبيثة . (4) توثيق خلو العقد اللمفاوية ، الأسطح البريتوانية و الثرب من المرض في تقرير الجراحة أو إذا كانت الدراسة النسيجية سلبية للخزعات في حال كان مظهرها غير طبيعي .
III	(1) العقد اللمفاوية ≤ 2 سم . أو العقد اللمفاوية > 1 سم و لكن < 2 سم على محور قصير عبر CT متعدّد الشرائح و التي لا تتراجع عند إعادة التصوير بعد 4-6 أسابيع. (2) إجراء خزعة للورم المبيضي أو استئصاله مع بقايا عيانية . (3) الدراسة الخلوية البريتوانية إيجابية للخلايا الخبيثة ، بما في ذلك الورم المسخي غير الناضج . (4) العقد اللمفاوية إيجابية للخلايا الخبيثة ، بما في ذلك الورم المسخي غير الناضج . (5) إيجابية الازدراعات البريتوانية للخلايا الخبيثة ، بما في ذلك الورم المسخي غير الناضج .
III – X	المرضى خلاف المرحلة I أو II بمعايير COG ولكن مع ما يلي: (1) الفشل في جمع غسالة بريتوانية للدراسة الخلوية . (2) الفشل في أخذ خزعة من العقد اللمفاوية > 1 سم . (3) الفشل في أخذ عينات من السطحوح البريتوانية أو الثرب غير الطبيعيين . (4) تأخّر الانتهاء من تحديد المرحلة الجراحي في العملية الثانية للمرضى الذين لديهم استئصال مبيض فقط في العمل الجراحية الأولى .
IV	الداء الانتقالي إلى البرانشيم الكبدي (الازدراعات السطحية هي مرحلة III) أو نقائل خارج الجوف البريتواني إلى أيّةِ أعضاءٍ حشويةِ أخرى (العظام , الرئة أو الدماغ) و إيجابية السائل الجنبي للدراسة الخلوية .

9 – 3 - تحديد مرحلة أورام الخلايا المنتشة خارج القحف خارج الأقناد

الجدول (5) : تحديد مرحلة أورام الخلايا المنتشة خارج القحف خارج الأقناد وفقاً ل COG [46]	
المرحلة	**وصف الورم**
I	(1) استئصال كامل للورم في أيّ موقع ، بما في ذلك استئصال العصعص للورم العجزي العصعصي . (2) يجب أن تكون حواف الورم سلبية و المحفظة سليمة . (3) بالنسبة لأيّةِ أورامٍ تصيب جوف البطن أو خلف البريتوان ، يجب إجراء غسالة خلوية للسائل البريتواني و تكون سلبية الخلايا الخبيثة . (4) العقد اللمفاوية ≥ 1 سم بتصوير البطن , الحوض و الصدر. (**ملاحظة** : تتطلّب العقد بحجم 1-2 سم متابعة لفترة زمنية قصيرة خلال 4-6 أسابيع . إذا لم تتراجع العقد خلال هذه المدّة ، يجب التفكير بأخذ خزعة أو الانتقال إلى العلاج الكيميائي . في حال كبر حجم العقد , يجب الانتقال إلى العلاج الكيميائي .)
II	(1) بقايا مجهرية للمرض . (2) استئصال تامّ عياني للورم مع خزعة قبل الجراحة ، خزعة أثناء العمل الجراحي ، بقايا مجهرية للمرض ، أو دليل باثولوجي على تمزّق المحفظة . (3) العقد اللمفاوية سلبية بتصوير البطن , الحوض و الصدر . السائل البريتواني سلبي.
III	(2) بقايا عيانية للمرض أو خزعة فقط . (3) العقد اللمفاوية إيجابية مع استئصال الورم . العقد اللمفاوية ≤ 2 سم أو العقد اللمفاوية > 1 سم و لكن < 2 سم على محور قصير بالتصوير المقطعي متعدد الشرائح و التي لا تتراجع عند إعادة التصوير بعد 4-6 أسابيع.
IV	نقائل بعيدة ، بما في ذلك الكبد , الرئة , العظام و الدماغ.

10 – العلاج الكيميائي

نظراً لندرة أورام الخلايا المنتشة عند الأطفال , فإنّ معظم فهمنا لدور العلاج الكيميائي يستندُ على الدراسات التي أُجريَت على الذكور البالغين المصابين بسرطان الخصية . قبل سبعينات القرن الماضي , كان سرطان الخصية يُعالَج ببتروكولات علاج الساركوما و كانت النتائج مخيبة. جاء الإنجاز الكبير في عام 1977 عندما استخدم Einhorn و Donohue بروتوكول سيسبلاتين (cisplatin) ، فينبلاستين (vinblastine) و بيليوميسين (bleomycin) مع تحقيق معدّل استجابة بنسبة 100 % و معدّل بقيا بنسبة 64 % لدى الذكور المصابين بأورام خلايا منتشة خصوية منتشرة [55] . في عام 2014 ، حصل هذا الاكتشاف على لقب أحد أفضل خمس تطورات في علم الأورام الحديث خلال نصف قرن من قبل الجمعية الأمريكية لعلم الأورام السريري .

حسّن العلاج الكيميائي القائم على سيسبلاتين (Cisplatin-based chemotherapy) بشكلٍ ملحوظٍ النتائج بالنسبة لمعظم الأطفال و المراهقين المصابين بأورام الخلايا المنتشة الخبيثة خارج القحف. و تقارب اليوم معدّلات البقيا ل 5 سنوات حوالي 85 % .

في الولايات المتحدة ، يضمُّ بروتوكول العلاج الكيميائي المعياري لكلٍّ من البالغين و الأطفال المصابين بأورام الخلايا المنتشة nonseminomatous كلّاً من سيسبلاتين (cisplatin) , إيتوبوسايد (etoposide) و بليومايسين (bleomycin) و يسمّى اختصاراً [BEP] حيث يتلقى جميع المرضى البالغين بليومايسين أسبوعيًا طوال فترة العلاج [56] .

شملت الدراسات في الولايات المتحدة المرضى الأطفال بعمر 15 سنة و ما دون مع أورام خلايا منتشة في الخصية و المرضى بعمر 21 سنة فما دون المصابين بأورام خلايا منتشة مبيضية و خارج قندية . تلقى المرضى بليومايسين فقط في اليوم الأول من كل شوط BEP [57] .

في المملكة المتحدة , خضعت مشاركة كلٍّ من كاربوبلاتين (carboplatin) ، إيتوبوسايد (etoposide) و بليومايسين (bleomycin) , و تسمّى اختصاراً [JEB] للاستقصاء السريري عند الأطفال الذين تقلُّ أعمارهم عن 16 عامًا , و قد تمّ الإبلاغ أنّ البقيا الخالية من المرض حسب موقع الورم التشريحي و مرحلته مشابهة لتلك الخاصة بـ [BEP] [58] .

في كلٍّ من دراسات البالغين و الأطفال ، كان عدد المراهقين قليلًا ؛ و ما يزال العلاج الأمثل للمراهقين (بعمر 11 عامًا فما فوق) غير واضحٍ [59] .
يبدو أن استخدام [JEB] يترافقُ مع تأثيراتٍ سميّةٍ أذنيةٍ و كلويةٍ أقل مقارنةً باستخدام [BEP] [54] . لم تتمّ المقارنة بين [JEB] و [BEP] في تجربة معشّاةٍ لأورام الخلايا المنتشة عند الأطفال.

11 - العلاج الشعاعي

يملك العلاج الشعاعي للأطفال بعمر أقل من سنة عواقب طويلة الأمد , لهذا السبب لا تُستخدَم الأشعة بشكلٍ روتينيٍّ لكنّها تُستخدَم بحذرٍ للمرضِ المتبقي بعد المعالجة الكيميائية و محاولة الاستئصال الجراحي .

أكثر الأورام المبيضية حساسيةً للعلاج الشعاعي هو dysgerminoma , و مع ذلك يحتفظ بالعلاج الشعاعي للمرضى مع بقايا ورمية بعد العلاج الكيميائي .

أكثر أورام الخلايا المنتشة خارج القندية حساسيةً للعلاج الشعاعي هو dysgerminoma المنصّف . تستجيب الأورام المسخية غير الناضجة للأشعة بشكلٍ جيدٍ و بجرعاتٍ عاليةٍ .

إنّ استجابة الأورام المسخية المنصفية للعلاج الشعاعي غيرُ جيدةٍ . لا تلعب الأشعة درواً هاماً في علاج أورام الكيس المحيّ (YST) .

12 – العوامل الإنذارية [54] [60] [61]

تعتمد العوامل الإنذارية لأورام الخلايا المنتشة خارج القحف على العديد من الحالات و تشمل ما يلي:

- العمر (الأطفال الصغار مقابل المراهقين)
- مرحلة المرض
- الموقع التشريحي البدئي للورم
- انخفاض الواسمات الورمية (ß-HCG , AFP) استجابةً للعلاج
- النمط النسيجي (seminomatous مقابل nonseminomatous)
- وجود خلل تكوّن قندي .

لتحديدٍ أفضلَ للعوامل الإنذارية ، تمّ دمج البيانات المستقاة من خمس دراسات أمريكية و دراستين في المملكة المتحدة لأورام الخلايا المنتشة خارج القندية الخبيثة مع بيانات مؤسسة التعاون الدولي لأورام الخلايا المنتشة الخبيثة (MaGIC) . كان الهدف هو التأكّد من العوامل الإنذارية المهمّة لدى 519 مريض ، مع اشتمال العمر عند التشخيص ، مرحلة الورم ، الموقع التشريحي البدئي للورم ، إلى جانب مستوى AFP قبل العلاج و النمط النسيجي . شملت العوامل الإنذارية ما يلي :

- يمتلك المرضى بعمر 11 سنة و ما فوق مع ورم stage III أو ورم خارج قندي stage IV , أو ورم مبيضي stage IV احتمالاً أقلّ من 70% للبقيا الخالية من المرض طويلة الأمد ، يتراوح ما بين 40% (ورم خارج قندي stage IV) إلى 67% (ورم مبيضي stage IV) .
- يملك الذكور بعمر 11 سنة و ما فوق مع تصنيف خطر متوسط أو خطر كبير وفقاً للتصنيف الدولي للخلايا المنتشة نتائج متدنية .
- لم تكن مستويات AFP قبل الجراحة إنذارية . مستويات AFP التي تنخفض بعد الجراحة هي عامل إنذاري عند الذكور البالغين .
- أعطت أورام الكيس المحي نتائج أفضل ، لكن دون دلالة إحصائية عند مستوى 0.05 .

يترافق وجود خلل تكوّن قندي لدى مرضى أورام المبيض nonseminomatous مع نتائج أسوأ . على الرغم من قلة البيانات لدى الأطفال ، فقد أظهرت دراسات البالغين أن التراجع غير المُرضِي للواسمات الورمية بعد الشوط الأول من العلاج الكيميائي هو مؤشر إنذاري سيء .

ثانياً – الدراسة العمليّة

خلفيّة البحث و أهميّته:

إنّ أورام الخلايا المنتشة (GCTs) عند الأطفال هي مجموعة من الأورام غير متجانسة من الناحية النسيجية , التظاهرات السريرية و التطوّر . تمثّل أورام الخلايا المنتشة الخبيثة 3.5 % من جميع سرطانات الطفولة التي تحدث قبل عمر 15 سنة و 13.9 % من الأورام التي تحدث عند الأطفال بعمر ما بين 15 – 19 سنة [1] . تمثّل أورام الخلايا المنتشة خارج القحف 60 – 82 % من جميع GCTs .

حسّن إدخال العلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين من إنذار أورام الخلايا المنتشة بشكلٍ كبيرٍ . لذلك ، ينبغي تكييف العلاج المناسب وفقاً للعوامل الإنذارية من أجل تحسين البقيا طويلة الأمد مع التقليل من العقابيل طويلة الأمد المتعلّقة بالعلاج .

انطلاقاً مما سبق , و من عدم وجود دراسات سابقة في مستشفى الأطفال , كان بحثنا هذا لدراسة عوامل الخطر التي تؤثّر على الإنذار و الاستجابة على العلاج لدى الأطفال المصابين بالأورام المنتشة خارج القحف .

هدف البحث :

الهدف الرئيسي :

دراسة نسبة الاستجابة للخطط العلاجية لأورام الخلايا المنتشة خارج القحف المتبعة في مستشفى الأطفال و دراسة العوامل التي تؤثر على الإنذار .

الأهداف الثانوية :

- تحديد إنذار المرضى و النتائج العلاجية (البقيا الكلية و البقيا الخالية من النكس) خلال خمس سنوات .
- دراسة تأثير العوامل الإنذارية التالية على البقيا الكلية (OS) (overall survival):
  - عمر المريض عند التشخيص
  - الموقع التشريحي البدئي للورم
  - مرحلة الورم
  - إفراز و تركيز ألفا - فيتوبروتين (AFP) عند التشخيص
  - النقائل
  - الاستئصال الجراحي التام أو غير التام
  - النكس و ترقي المرض

عينة البحث :

شمل هذا البحث الأطفال المصابين بأورام الخلايا المُنتشة خارج القحف المشخصين و المعالجين في شعبة الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي في الفترة الزمنية الممتدة ما بين 2002 – 2012.

معايير الإدخال في الدراسة :

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

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- مرضى أورام الخلايا المنتشة داخل القحف
- حالات عدم توفر كامل المعلومات المتعلقة بتفاصيل الورم من حيث عمر المريض , الموقع البدئي , المرحلة , النقائل , قيم الواسمات الورمية , الاستئصال الجراحي , و عدم وجود معلومات توثق حالة المرضى بعد 5 سنوات من التشخيص من ناحية النكس , ترقي المرض أو الوفاة .

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 75 مريض بتشخيص ورم خلايا منتشة خارج القحف

مواد و طرق البحث :

- **تصميم البحث** : دراسة وصفية راجعة (retrospective descriptive study)
- **مكان البحث** : شعبة الدم و الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق .
- **مدة البحث** : سنة كاملة (2018 - 2019).

تمت العودة إلى أرشيف و أضابير المرضى المُشخّص لهم أورام خلايا منتشة خارج القحف الذين تلقوا العلاج و حققوا معايير الإدخال في الدراسة , في شعبة الدم و الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة ما بين 2002 حتى 2012 .

تم جمع و توثيق المعلومات المتعلقة بالخصائص الديموغرافية , السريرية و العوامل الإنذارية كما يلي :

- **العمر :** تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين وفقاً للعمر : $\geq$ 10 سنوات و > 10 سنوات
- **الجنس**
- **النمط النسيجي لورم الخلايا المنتشة**
- **الموقع البدئي للورم :** حيث تمّ تصنيف المرضى وفقاً للمواقع التالية :
  - المبيض
  - الخصية
  - المنطقة العجزية العصعصية
  - خلف البريتوان
  - المنصف
- **مرحلة الورم**
- **وجود نقائل عند التشخيص**
- **إفراز ألفا – فيتوبروتين (AFP)**
- **تركيز ألفا – فيتوبروتين (AFP) عند التشخيص** : تمّ تقسيم المرضى إلى مجموعتين :
  - تركيز AFP > 15000 نانوغرام/مل
  - تركيز AFP $\leq$ 15000 نانوغرام/مل
- **الاستئصال الجراحي للورم البدئي** : تام أو غير تام

تمّ وضع التشخيص النهائي لأورام الخلايا المنتشة خارج القحف من خلال المستويات المصلية المرتفعة للواسمات الورمية (AFP) و (ßHCG) أو عن طريق الأدلّة النسيجية (الخزعة أو الاستئصال الجراحي) .

- شمل **التقييم السريري** : أخذ قصة مرضية و عائلية مفصّلة و فحص سريري

- شمل **التقييم المخبري** : تعداد دم كامل (CBC) ، واسمات ورمية (AFP) و (ßHCG), وظائف الكبد و وظائف الكلية .

- شمل **التقييم التصويري و الشعاعي** :
  - دراسة شعاعية لموقع الورم البدئي بالتصوير الطبقي المحوري (CT) أو الرنين المغناطيسي (MRI) حسب التوضّع بطن/حوض.
  - تصوير طبقي محوري للصدر أو صورة شعاعية بسيطة للصدر .
  - ومضان العظام الموسوم بالتكنسيوم في الأورام العجزية العصعصية .
  - التصوير بالأمواج فوق الصوتية للخصية .

تمّ تحديد مرحلة الروم وفقاً لتوصيات COG الموضّح في الجداول (3,4,5) .

تمّ علاج المرضى وفقاً لخطة علاج أورام الخلايا المنتشة خارج الجملة العصبية المركزية المتبعة في مستشفى الأطفال : تعتمد الاستراتيجية العلاجية على مرحلة الورم ما بعد الجراحة ، مستوى إفراز الواسمات الورمية (AFP أعلى أو أقل من 15000 نانوغرام/مل) , المكونات النسيجية .

تمّ تصنيف المرضى إلى ثلاثة مجموعاتٍ :

1- **<u>الأورام المسخية (teratoma) غير الناضجة غير المفرزة</u>** : هي عادةً أورام قندية و نادراً عجزية حوضية و هي قابلة للاستئصال الجراحي و هو العلاج الأساسي لهذه الأورام . يلزم تحديد درجة الخباثة (grading) .

- في حال الاستئصال التام للورم الموضّع , لا حاجة للعلاج المكمّل و يجرى مراقبة شعاعية و مراقبة AFP إذا كان الورم المسخي غير ناضج عجزي عصعصي أو عمر المريض أقل من سنة .
- في حال الورم المسخي (ناضج أو غير ناضج) Grade I – II , لا داعي للعلاج المكمّل بالاستئصال الجراحي التام
- في حال الورم المسخي غير ناضج Grade III هناك حاجة لعلاج كيماوي مكمل ب 3 أشواط نمط VBP و في حال عدم الاستجابة يطبق 3 أشواط نمط VIP .

2- **المجموعة عادية الخطورة** : الورم موضّع دون نقائل و قابل للاستئصال الجراحي عند التشخيص مع تركيز AFP الأوّلي أقل من 15.000 نانوغرام/مل .

- في حال الاستئصال الجراحي الكامل لا حاجة للعلاج الكيماوي المكمّل إلا في حال عدم عودة AFP للطبيعي بعد 3 أشهر أو عودة ارتفاعه أو ظهور ورم شعاعياً .
- في حال الاستئصال مع بقايا مجهرية أو عيانية أو امتداد خارج العضو المصاب يطبق VBP (3 - 5) أشواط , إذا لم يعد AFP بعد 3 أشواط هناك إمكانية للتدخل الجراحي أو تطبيق خطة VIP .
- في حال الورم غير قابل للجراحة يطبّق VBP , في حال لم يعد AFP بعد 3 أشواط يطبق علاج وفق خطة VIP

3- **المجموعة عالية الخطورة** : تركيز AFP الأوّلي ≥ 15.000 نانوغرام/مل و/أو انتقالات .

- في حال استئصال تام لورم موضّع : يطبق علاج كيماوي من نمط VIP و يعطى شوطين بعد عودة AFP للطبيعي . عدد الأشواط من (4 – 6) .
- ورم مستأصل مع بقايا ورمية مجهرية أو عيانية أو امتداد لخارج العضو المصاب , يطبق علاج كيماوي من نمط VIP و يعطى شوطين بعد عودة AFP للطبيعي . عدد الأشواط من (4 – 6) . مع إمكانية جراحة ثانية بعد انتهاء العلاج الكيماوي للورم المتبقي أو النقائل .
- في حال ورم غير قابل للجراحة مع أو بدون نقائل , يطبق علاج كيماوي من نمط VIP و يعطى شوطين بعد عودة AFP للطبيعي . عدد الأشواط من (4 – 6) . مع إمكانية علاج جراحي بعد العلاج الكيماوي للورم المتبقي و العضو المصاب و للنقائل إن بقيت بعد انتهاء العلاج الكيماوي .

يتكون شوط VBP من :

- فينبلاستين (Vinblastine) : 3 مغ/م^2 دفش وريدي بطيء في اليومين 1 و 2 ،
- بليوميسين (Bleomycin) : 15 مغ/م^2 تسريب وريدي خلال 6 ساعات ضمن 125 مل سيروم سكري في اليومين 1 و 2 .
- سيسبلاتين (Cisplatin) : 100 مغ/م^2 في اليوم 3 .

يتكون شوط VIP من :

- VP16 لاستيد : 75 مغ/م^2 تسريب وريدي خلال ساعة في اليومين 1 و 2 ممدة ضمن 125 مل سيروم ملحي .

- ايفوسفاميد (Ifosfamide) : 3000 مغ/م^2 تسريب وريدي خلال 3 ساعات ضمن 250 مل سيروم سكري في اليومين 1 و 2 .

- سيسبلاتين (Cisplatin) : 20 مغ/م^2 من اليوم الأوّل حتى اليوم الخامس

تمّ اعتبار حدوث الهوادة (remission) عند عودة مستويات AFP / HCG إلى الطبيعي ، مع تأكيد شعاعي للهوادة أو تراجع كبير في حجم الورم .

قمنا بحساب البقيا الكلية (OS) و البقيا الخالية من النكس (RFS) كما يلي :

- **البقيا الكلية (overall survival) (OS)** : من تاريخ التشخيص حتى حدوث الوفاة لأي سبب أو إلى آخر زيارة متابعة .

- **البقيا الخالية من النكس (Relapse Free Survival) (RFS)** : من تاريخ التشخيص حتى حدوث النكس أو ترقي المرض .

الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) و كذلك برنامج Excel 2010 . تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P 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" أو اختبار Fisher exact.
  تم اختبار الفروق و المقارنة في المتغيرات الكمية باستخدام اختبار Mann Whitney للبيانات أو اختبار ت – ستودنت (t-student).

- 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.

- تمّ اختبار العوامل الإنذارية وفق univariate regression , ثمّ بعد ذلك تمّ إدخال المتغيرات ذات القيمة الإحصائية إلى معادلة Logistic regression لمعرفة مدى قوة ارتباط العوامل مع المتغيرات .

و نعرض فيما يلي نموذجاً للاستمارة التي استُخدمت في البحث.

جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
مستشفى الأطفال
استمارة بحث علمي

دراسة العوامل الإنذارية و الاستجابة للعلاج عند الأطفال المصابين بأورام الخلايا المنتشة خارج القحف في مستشفى الأطفال الجامعي

د. نسرين سعيدان

الاسم :	العمر :	الجنس :
مكان الإقامة:	رقم الهاتف :	تاريخ القبول:
رقم الإضبارة :		
موقع الورم البدئي :		
التصنيف النسيجي للورم :		
وجود نقائل عند التشخيص :		
المرحلة بعد الجراحة :		
تركيز ألفا – فيتوبروتين عند التشخيص:		
الاستئصال الجراحي :		
التصنيف ضمن مجموعات الخطورة		
تيراتوما غير ناضجة غير مفرزة	المجموعة عادية الخطورة	المجموعة عالية الخطورة
الاستجابة للعلاج خلال فترة المتابعة :		
هوادة	**نكس**	**وفاة**
	تاريخ النكس :	**تاريخ الوفاة :**
مدّة البقيا الكليّة (OS) :		
مدّة البقيا الخالية من النكس (RFS) :		

الشكل (4) : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

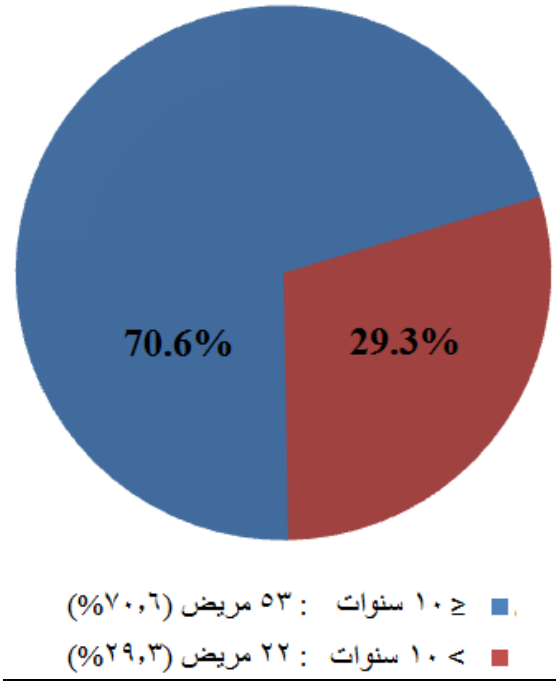
النتائج

❖ توزّع المرضى حسب العمر

بلغ متوسّط عمر المرضى المشمولين في البحث 4.5 سنة و قد تراوحت الأعمار ما بين يوم – 16 سنة .

يوضّح الجدول (6) و الشكل (5) توزّع مرضى البحث بعد تصنيفهم إلى مجموعتين وفقاً للعمر .

الجدول (6) : توزّع المرضى في البحث حسب العمر		
العمر	عدد الحالات	النسبة المئوية
≥ 10 سنوات	53	%70.6
< 10 سنوات	22	%29.3



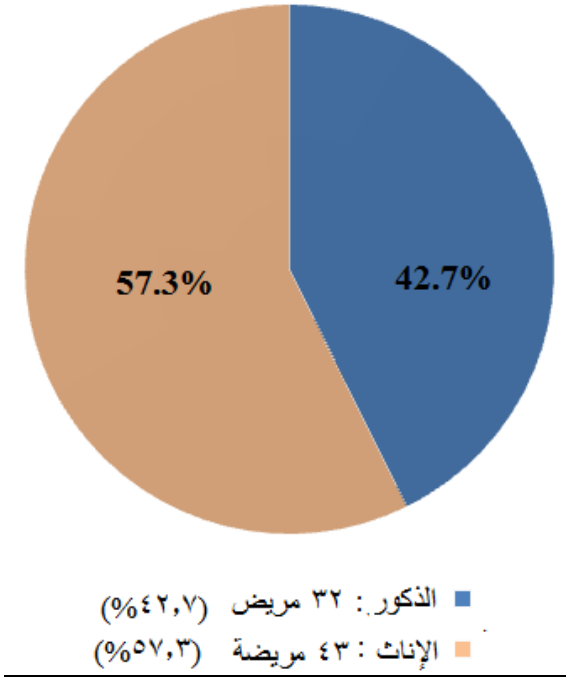
الشكل (5) : توزّع المرضى في البحث حسب العمر

❖ توزّع المرضى حسب الجنس

بلغ عدد الذكور في عينة البحث 32 مريضاً بنسبة 42.7 % , في حين بلغ عدد الإناث 43 مريضةً بنسبة 57.3% .

كما هو موضّح في الجدول (7) و الشكل (6) .

الجدول (7) : توزّع المرضى في البحث حسب الجنس		
الجنس	**عدد الحالات**	**النسبة المئوية**
الذكور	32 مريض	%42.7
الإناث	43 مريضة	%57.3

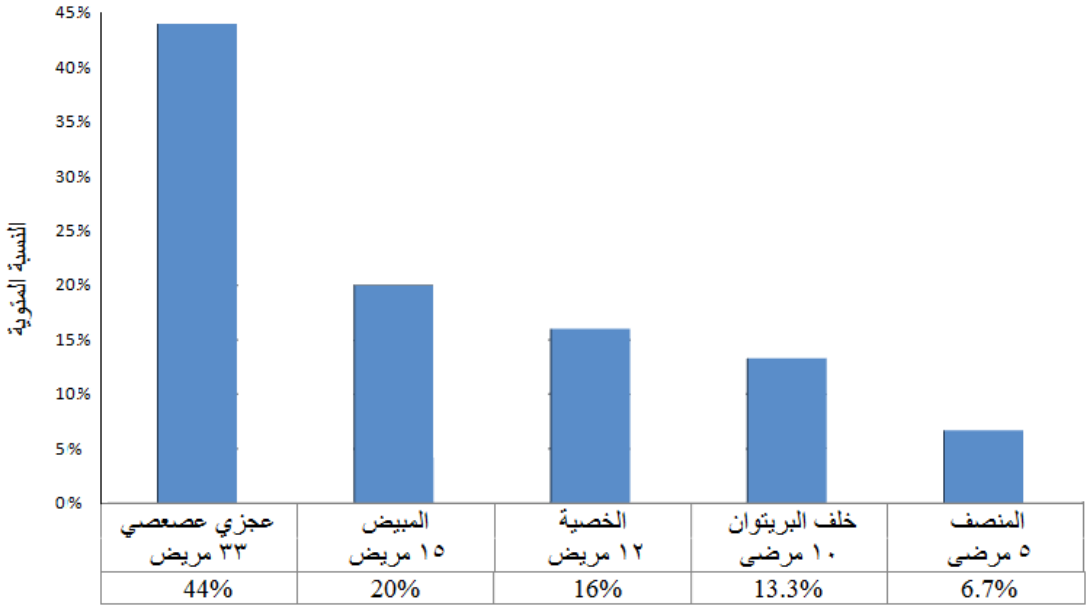


الشكل (6) : توزّع المرضى في البحث حسب الجنس

❖ توزّع المرضى حسب الموقع البدئي للورم

يوضّح الجدول (8) و الشكل (7) توزّع المرضى حسب الموضع البدئي لورم الخلايا المنتشة خارج القحف .

الجدول (8) : توزّع مرضى البحث حسب الموقع البدئي للورم		
الموقع البدئي	عدد المرضى	النسبة المئوية
عجزي عصعصي	33	%44
المبيض	15	%20
الخصية	12	%16
خلف البريتوان	10	%13.3
المنصف	5	%6.7



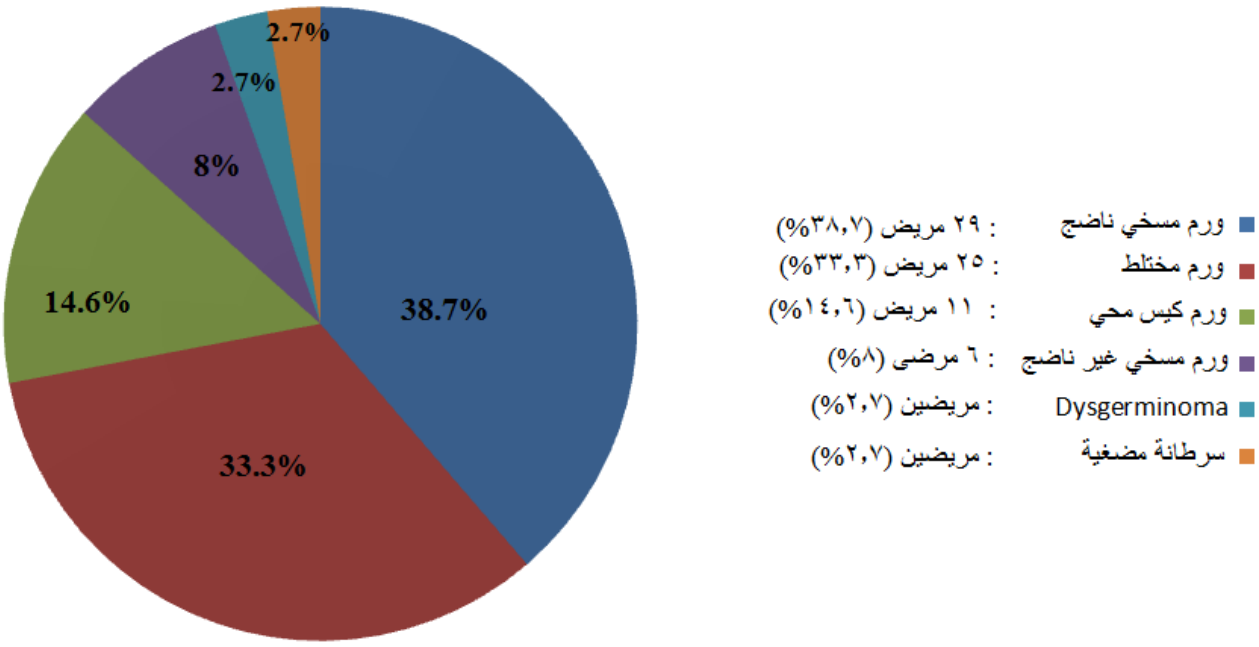
الشكل (7) : توزّع مرضى البحث حسب الموقع البدئي للورم

❖ توزّع المرضى حسب التصنيف النسيجي للورم

كان الورم المسخي الناضج (mature teratoma) هو أشيع الأنماط النسيجية لأورام الخلايا المنتشة في بحثنا .

يوضّح الجدول (9) و الشكل (8) . توزّع الأنماط النسيجية لأورام الخلايا المنتشة لدى مرضى البحث .

الجدول (9) : توزّع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للورم		
النمط النسيجي	عدد المرضى	النسبة المئوية
ورم مسخي ناضج	29	%38.7
ورم مختلط	25	%33.3
ورم كيس محي	11	%14.6
ورم مسخي غير ناضج	6	%8
Dysgerminoma	2	%2.7
سرطانة مضغية	2	%2.7



الشكل (8) : توزّع مرضى البحث حسب النمط النسيجي للورم

يوضّح الجدول (10) توزّع الأنماط النسيجية لأورام الخلايا المنتشة وفقاً للموقع التشريحي البدئي للورم .

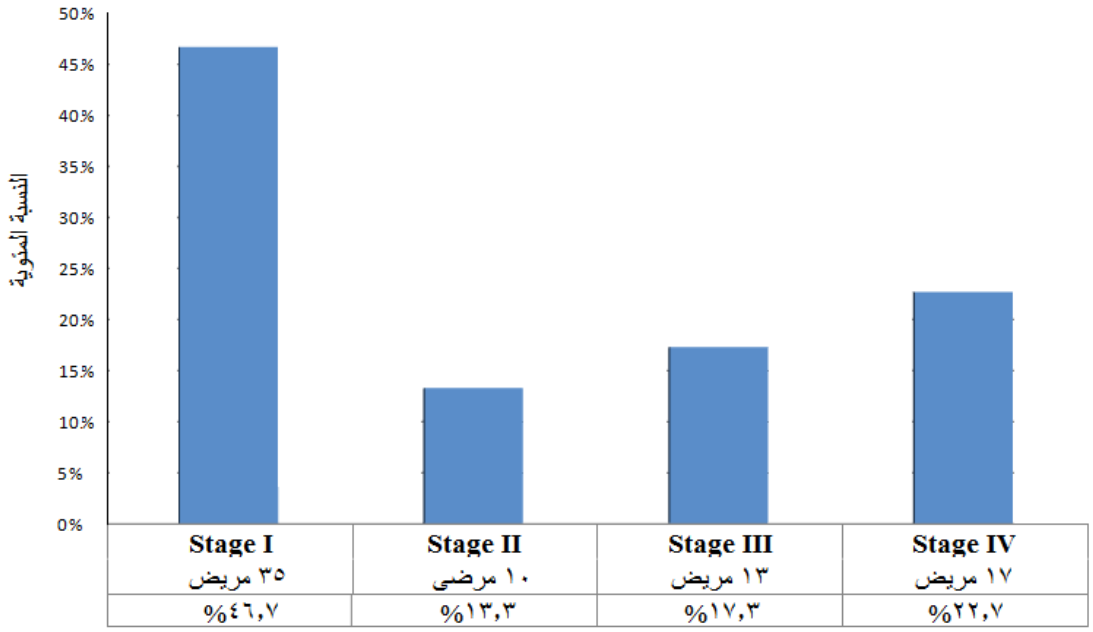
الجدول (10) : توزّع الأنماط النسيجية للأورام حسب الموقع التشريحي البدئي				
الموقع البدئي	عدد المرضى	النمط النسيجي	العدد	النسبة المئوية من الموقع البدئي
عجزي عصعصي	33	ورم مسخي ناضج	16	%48.5
		ورم مختلط	17	%51.5
المبيض	15	ورم مسخي ناضج	6	%40
		ورم مختلط	4	%26.7
		ورم كيس محي	3	%20
		Dysgerminoma	2	%13.3
الخصية	12	ورم كيس محي	7	%58.3
		ورم مختلط	3	%25
		سرطانة مضغية	2	%16.7
خلف البريتوان	10	ورم مسخي ناضج	7	%70
		ورم مسخي غير ناضج	3	%30
المنصف	5	ورم مسخي غير ناضج	3	%60
		ورم كيس محي	1	%20
		ورم مختلط	1	%20

❖ توزّع المرضى حسب مرحلة الورم (stage) الجراحية

بلغ عدد المرضى بالمرحلة I و II من المرض 45 مريض بنسبة 60% , في حين كان عدد المرضى بالمرحلة III و IV 30 مريض بنسبة 40% .

يوضّح الجدول (11) و الشكل (9) توزّع أفراد البحث حسب مرحلة الورم الجراحية (staging).

الجدول (11) : توزّع مرضى البحث حسب مرحلة الورم (stage)		
المرحلة (stage)	عدد المرضى	النسبة المئوية
I	35	%46.7
II	10	%13.3
III	13	%17.3
IV	17	%22.7



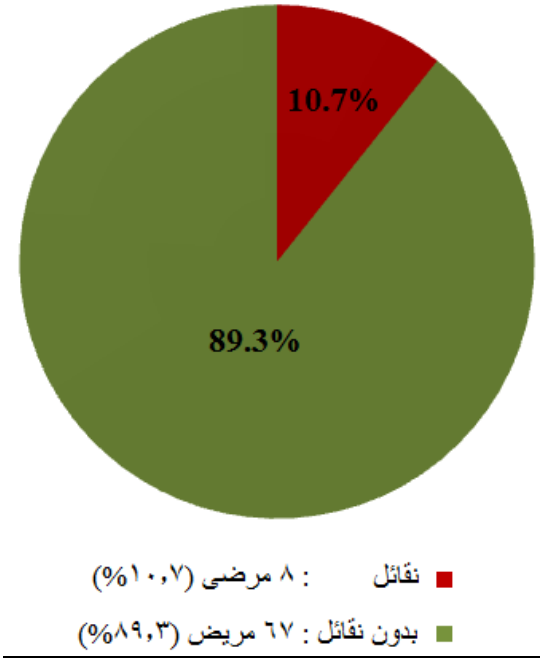
الشكل (9) : توزّع مرضى البحث حسب مرحلة الورم (stage)

❖ توزّع المرضى حسب وجود النقائل عند التشخيص

بلغ عدد المرضى مع نقائل وقت التشخيص في عينة البحث 8 مرضى بنسبة 10.7 % , في حين بلغ عدد المرضى بدون نقائل 67 مريض بنسبة 89.3 % .

كما هو موضّح في الجدول (12) و الشكل (10) .

الجدول (12) : توزّع المرضى في البحث حسب وجود النقائل وقت التشخيص		
النقائل	عدد الحالات	النسبة المئوية
مع نقائل	8	%10.7
بدون نقائل	67	%89.3



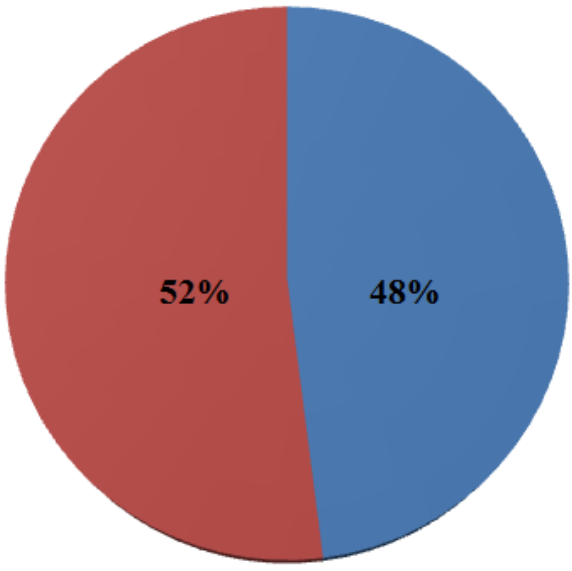
الشكل (10) : توزّع المرضى في البحث حسب وجود النقائل وقت التشخيص

❖ توزّع المرضى حسب إفراز AFP عند التشخيص

بلغ عدد الأورام المفرزة في البحث 36 مريض (48%) .

يوضّح الجدول (13) و الشكل (11) توزّع أفراد البحث حسب إفراز AFP عند التشخيص

الجدول (13) : توزّع المرضى في البحث حسب إفراز AFP عند التشخيص		
إفراز AFP	عدد الحالات	النسبة المئوية
ورم مفرز	36	%48
ورم غير مفرز	39	%52

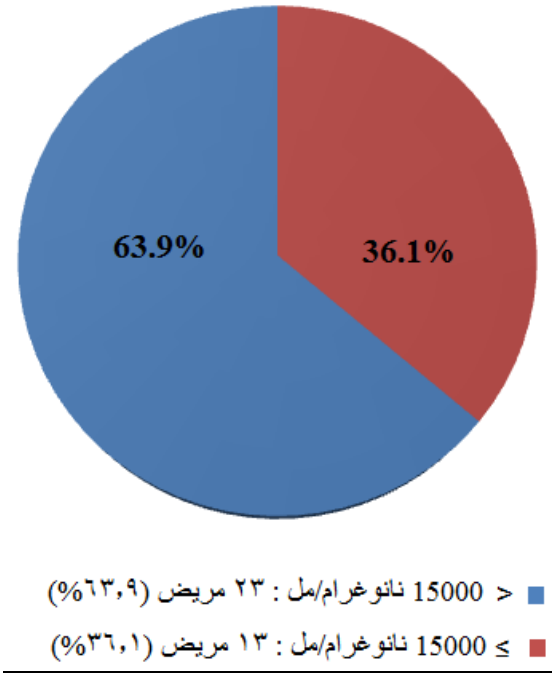


الشكل (11) : توزّع المرضى في البحث حسب إفراز AFP عند التشخيص

❖ توزّع المرضى حسب تركيز AFP عند التشخيص

يوضّح الجدول (14) و الشكل (12) توزّع مرضى البحث حسب تركيز ألفا – فيتوبروتين عند التشخيص .

الجدول (14) : توزّع المرضى في البحث حسب تركيز ألفا - فيتوبروتين وقت التشخيص		
تركيز AFP	عدد الحالات	النسبة المئوية
< 15.000 نانوغرام/مل	23	%63.9
≤ 15.000 نانوغرام/مل	13	%36.1

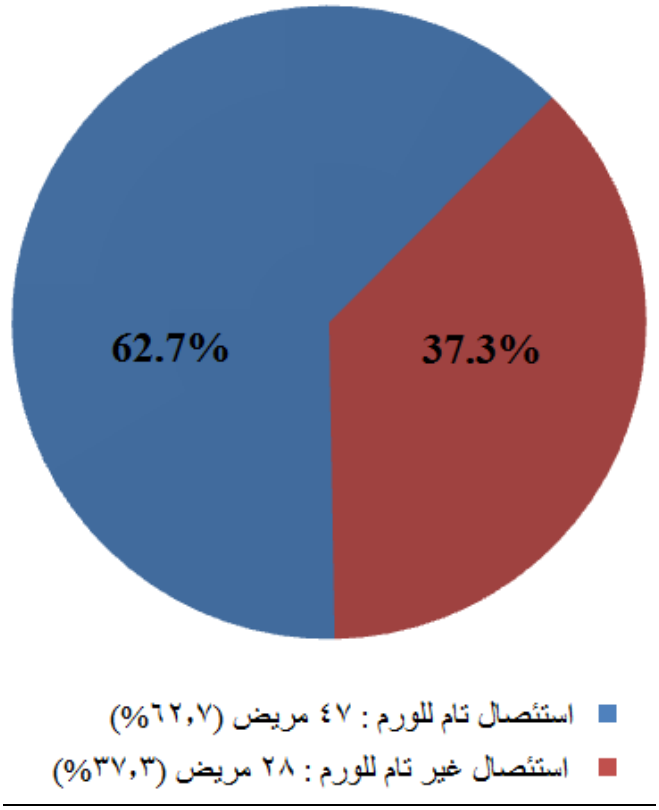


الشكل (12) : توزّع المرضى في البحث حسب تركيز AFP وقت التشخيص

❖ توزّع المرضى حسب قابلية الورم للاستئصال الجراحي الأوّلي

يوضّح الجدول (15) و الشكل (12) توزّع أفراد البحث حسب قابلية الأورام البدئية للاستئصال الجراحي الأوّلي .

الجدول (15) : توزّع أفراد البحث حسب قابلية الورم للاستئصال الجراحي الأوّلي		
الجراحة الأوليّة	عدد الحالات	النسبة المئوية
استئصال تام	47	%62.7
استئصال غير تام	28	%37.3



الشكل (13) : توزّع أفراد البحث حسب قابلية الورم للاستئصال الجراحي الأوّلي

❖ نتائج العلاج بعد فترة المتابعة

بلغ متوسّط مدّة متابعة المرضى 30.2 شهر , تراوحت مدّة المتابعة بين (1 – 80) شهر . خلال فترة متابعة مرضى البحث البالغ عددهم 75 مريض , حدث ترقي للمرض لدى 17 مريض (22.7%) و تمّ توثيق حدوث النكس لدى 11 مريض (14.6%) .

حدثت الوفاة لدى 25 مريض (33.3%) (23 مع حدوث نكس أو ترقي للمرض , مريضين دون نكس) . كما هو موضّح في الجدول (16) .

الجدول (16) : نتائج العلاج لدى مرضى البحث خلال فترة المتابعة		
النتائج	**عدد الحالات**	**النسبة المئوية**
ترقي المرض دون وفاة	3	%4
ترقي المرض مع وفاة	14	%18.6
نكس دون وفاة	2	%2.7
نكس مع وفاة	9	%12
وفاة دون نكس أو ترقي	2	%2.7
هوادة للمرض دون نكس او ترقي أو وفاة	45	%60
المجموع	**75**	**%100**

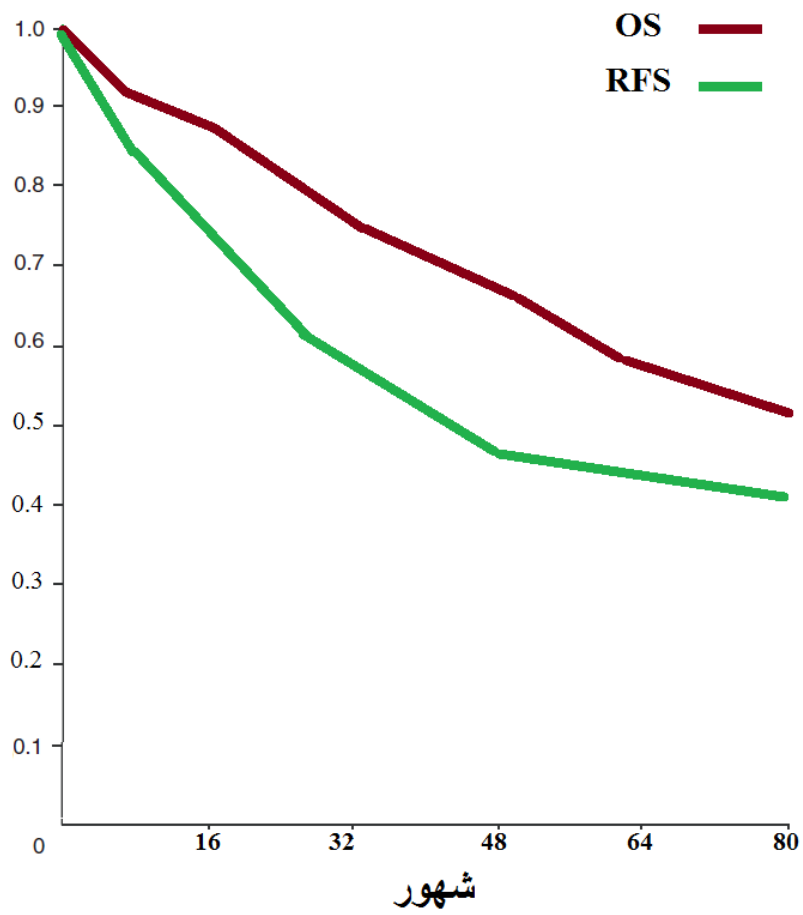
أي بلغ عدد المرضى الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث نكس أو ترقي مرض أو وفاة 45 مريض . و بالتالي فإنّ معدّل البقيا الخالية من المرض (5- year DFS) هي :

. (0.48 – 0.79 : 95% CI) %60

و بلغ عدد المرضى الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث وفاة 50 مريض . و بالتالي فإنّ معدّل البقيا الكلية (5 – year OS) هي :

. (0.54 – 0.76 : 95% CI) %66.7

يوضّح الشكل (14) منحني البقيا الخالية من المرض (DFS) و البقيا الكلية (OS) (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى البحث .



الشكل (14) : منحني البقيا الكلية و البقيا الخالية من النكس (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى البحث

❖دراسة العوامل الإنذارية

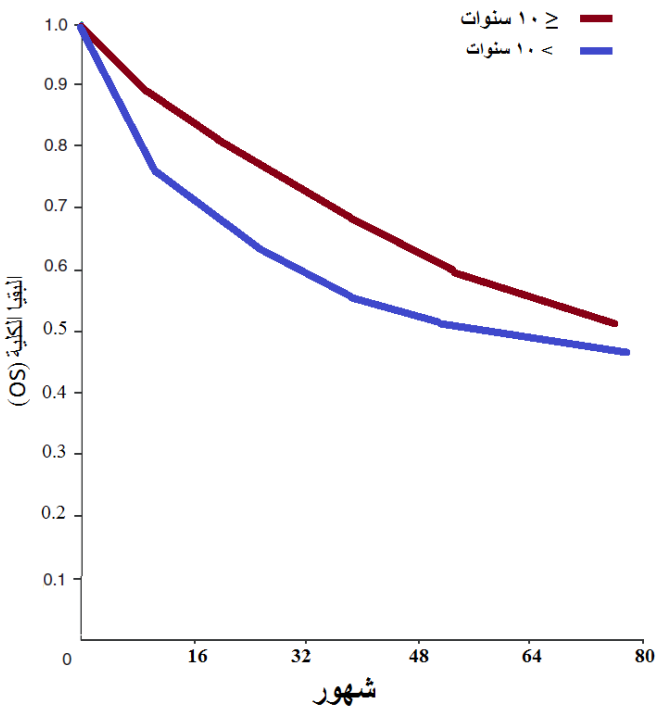
- **تأثير العمر عند التشخيص على البقيا الكلية ل 5 سنوات**

حدثت الوفاة لدى 17 مريض من أصل 53 مريض بعمر ≥ 10 سنوات أي بنسبة 32.1% .
حدثت الوفاة لدى 8 مرضى من أصل 22 مريض بعمر < 10 سنوات أي بنسبة 36.4% .
يوضّح الجدول (17) و الشكل (15) نتائج البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب العمر عند التشخيص .

الجدول (17) : 5-year OS حسب العمر عند التشخيص

العمر	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
≥ 10 سنوات	53	17	%67.9	0.53 – 0.79	0.716
< 10 سنوات	22	8	%63.6	0.4 – 0.819	

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين المرضى بعمر ≥ 10 سنوات و المرضى بعمر< 10 سنوات (P>0.05) , أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لعمر المريض عند التشخيص على البقيا الكلية لأورام الخلايا المنتشة .



الشكل (15) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب العمر

- **تأثير الموقع البدئي للورم على البقيا الكلية ل 5 سنوات**

يوضّح الجدول (18) نتائج البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب الموقع البدئي للورم عند التشخيص .

الجدول (18) : 5-year OS حسب الموقع البدئي للورم عند التشخيص					
الموقع البدئي للورم	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
عجزي عصعصي	33	9	%72.7	0.54 – 0.86	0.24
المبيض	15	5	%66.7	0.27 – 0.77	
الخصية	12	4	%66.7	0.35 – 0.88	
خلف البريتوان	10	3	%70	0.35 – 0.91	
المنصف	5	4	%20	0.17 – 0.92	

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى أورام الخلايا المنتشة بعد تصنيف المرضى حسب الموقع التشريحي البدئي للورم ($P>0.05$) , أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً للموقع التشريحي البدئي للورم على البقيا الكلية لأورام الخلايا المنتشة .

- **تأثير النمط النسيجي للورم على البقيا الكلية ل 5 سنوات**

يوضّح الجدول (19) نتائج البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب النمط النسيجي للورم .

الجدول (19) : 5-year OS حسب النمط النسيجي للورم					
النمط النسيجي	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
ورم مسخي ناضج	29	6	%79.3	0.59 – 0.91	0.167
ورم مختلط	25	11	%56	0.35 – 0.74	
ورم كيس محي	11	3	%72.7	0.39 – 0.92	
ورم مسخي غير ناضج	6	4	%33.3	0.06 – 0.75	
Dysgerminoma	2	0	%100	0.19 – 1	
سرطانة مضغية	2	1	%50	0.02 – 0.97	

امتلك مرضى dysgerminoma أعلى معدّل للبقيا الكليّة , في حين كان الإنذار الأسوأ هو لدى مرضى الورم المسخس غير الناضج .

لم يكن هنالك فرق هامّ إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى أورام الخلايا المنتشة بعد تصنيفهم حسب النمط النسيجي للورم و ($P>0.05$) , أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لنمط الورم النسيجي على البقيا الكلية لأورام الخلايا المنتشة .

- **تأثير مرحلة الورم على البقيا الكلية ل 5 سنوات**

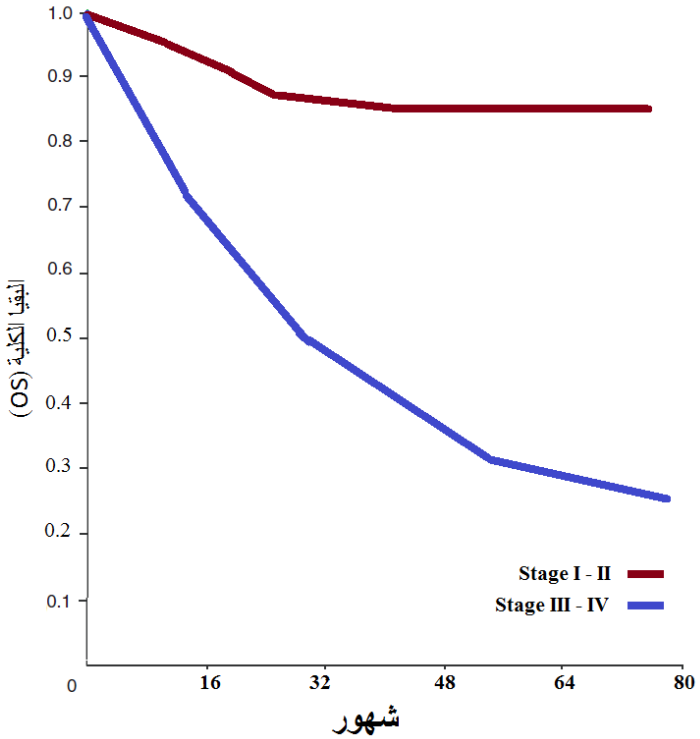
حدثت الوفاة لدى 5 مرضى من أصل 45 مريض بالمرحلتين I و II أي بنسبة 11.2%
حدثت الوفاة لدى 20 مريض من أصل 30 مريض بالمرحلتين III و IV أي بنسبة 66.7%

يوضّح الجدول (20) و الشكل (16) نتائج البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب مرحلة الورم عند التشخيص .

الجدول (20) : 5-year OS حسب مرحلة الورم عند التشخيص

مرحلة الورم	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
II – I	45	5	%88.8	0.75 – 0.95	0.001
IV – III	30	20	%33.3	0.179 – 0.52	

هنالك علاقة هامّة إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات و مرضى أورام الخلايا المنتشة بعد تصنيفهم حسب مرحلة الورم ($P<0.05$) , أي أظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) أنّ مرضى الأورام stage III – IV يترافقون مع 5-year OS أخفض بالمقارنة مع stage I-II.



الشكل (16) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب مرحلة الورم

- **تأثير النقائل على البقيا الكلية ل 5 سنوات**

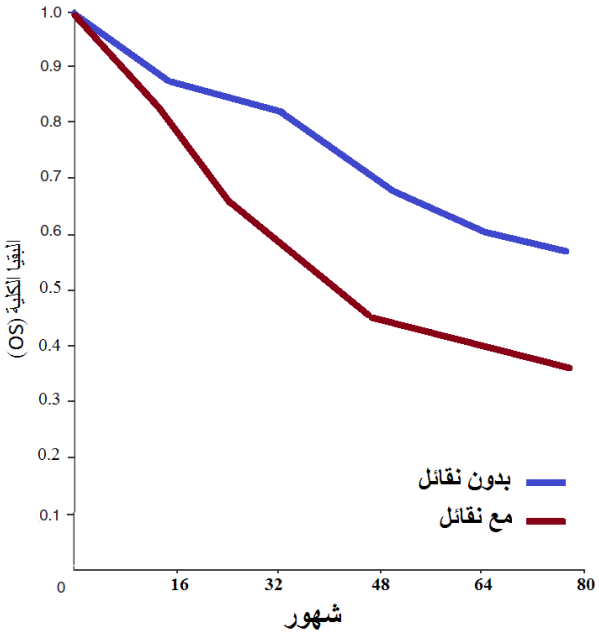
حدثت الوفاة لدى 5 مرضى من أصل 8 مرضى كان لديهم نقائل عند التشخيص , أي بنسبة %62.5 .
حدثت الوفاة لدى 20 مريض من أصل 67 مريض بدون نقائل عند التشخيص , أي بنسبة %29.8 .

يوضّح الجدول (21) و الشكل (17) نتائج البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب وجود النقائل عند التشخيص .

الجدول (21) : 5-year OS حسب وجود النقائل عند التشخيص

النقائل	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
مع نقائل	8	5	%37.5	0.17 – 0.82	0.248
بدون نقائل	67	20	%70.2	0.56 – 0.79	

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى أورام الخلايا المنتشة مع أو بدون نقائل عند التشخيص (P>0.05) , أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً للنقائل عند التشخيص على البقيا الكلية لأورام الخلايا المنتشة .



الشكل (17) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب وجود نقائل عند التشخيص

- **تأثير إفراز AFP على البقيا الكلية ل 5 سنوات**

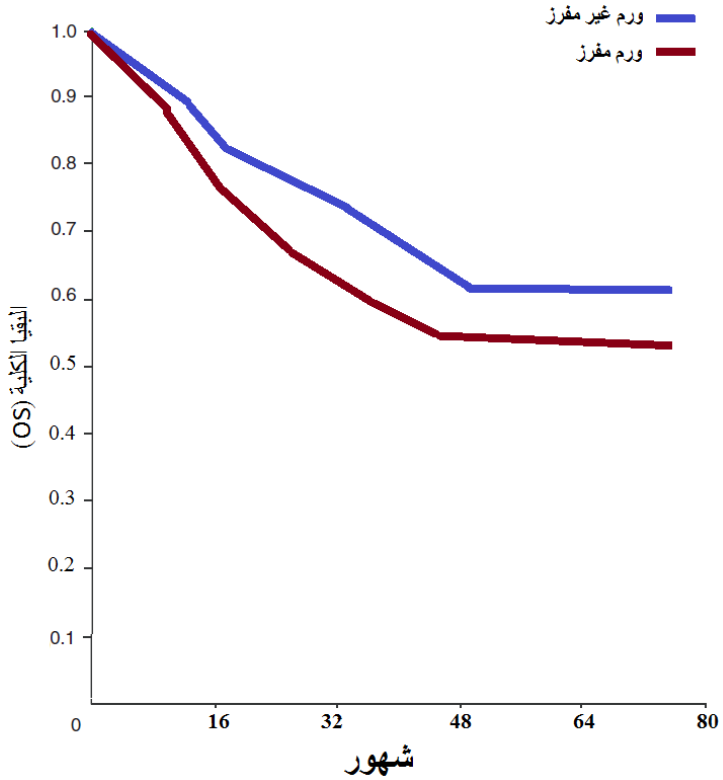
حدثت الوفاة لدى 13 من أصل 36 مريض مصاب بورم مفرز أي بنسبة 36.1% .
حدثت الوفاة لدى 12 من أصل 39 مريض مصاب بورم غير مفرز أي بنسبة 30.7% .

يوضّح الجدول (22) و الشكل (18) نتائج البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب إفراز AFP عند التشخيص .

الجدول (22) : 5-year OS حسب إفراز AFP عند التشخيص

إفراز AFP	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
ورم مفرز	36	13	%63.8	0.46 – 0.78	0.324
ورم غير مفرز	39	12	%69.2	0.52 – 0.82	

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى أورام الخلايا المنتشة المفرزة و غير المفرزة (P>0.05) , أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً للورم المفرز على البقيا الكلية لأورام الخلايا المنتشة .



الشكل (18) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب إفراز الورم

- **تأثير تركيز AFP على البقيا الكلية ل 5 سنوات**

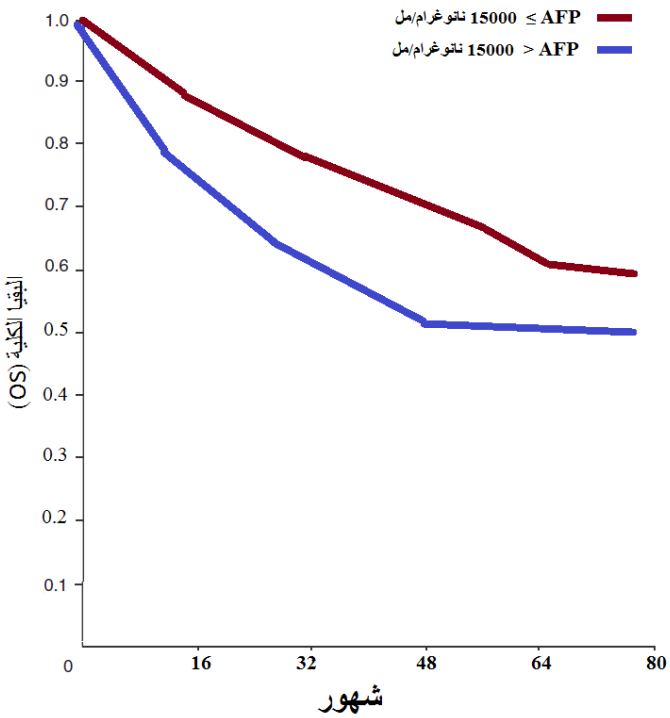
حدثت الوفاة لدى 9 من أصل 23 مريض ورم مفرز بتركيز AFP > 15000 نانوغرام/مل عند التشخيص أي بنسبة 39.1%.
حدثت الوفاة لدى 4 من أصل 13 مريض ورم مفرز بتركيز AFP ≤ 15000 نانوغرام/مل عند التشخيص أي بنسبة 30.7% .

يوضّح الجدول (23) و الشكل (19) نتائج البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب تركيز AFP عند التشخيص .

الجدول (23) : 5-year OS حسب تركيز AFP عند التشخيص

تركيز AFP نانوغرام/مل	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
15000 >	23	9	%60.8	0.38 – 0.79	0.624
15000 ≤	13	4	%69.2	0.38 – 0.89	

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى أورام الخلايا المنتشة المفرزة مع تركيز AFP > 15000 أو ≤ 15000 نانوغرام/مل (P>0.05) , أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لتركيز AFP عند التشخيص على البقيا الكلية لأورام الخلايا المنتشة .



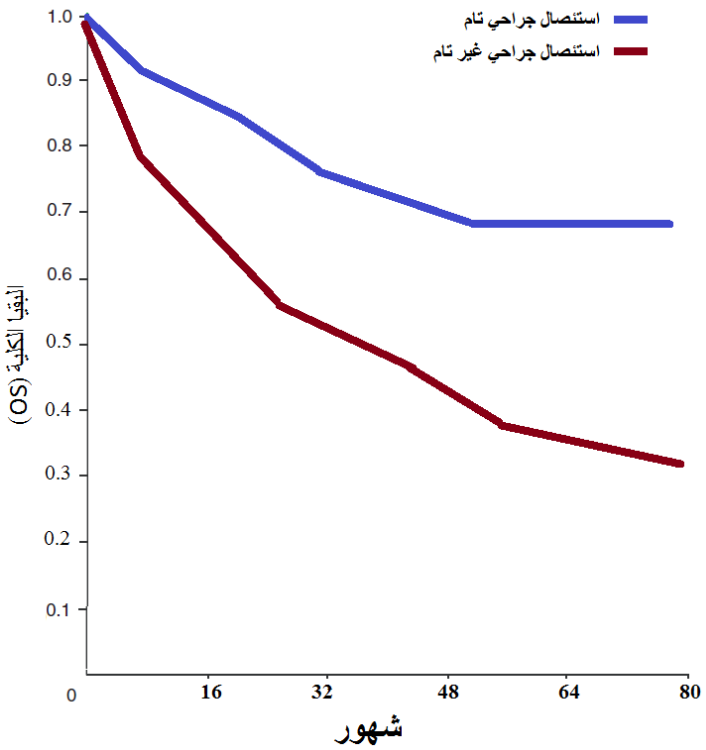
الشكل (19) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب تركيز AFP

- **تأثير الاستئصال الجراحي على البقيا الكلية ل 5 سنوات**

يوضّح الجدول (24) و الشكل (20) نتائج البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب نوع الاستئصال الجراحي .

الجدول (24) : 5-year OS حسب الاستئصال الجراحي للورم					
الاستئصال الجراحي	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
تام	47	10	%78.7	0.63 – 0.88	0.003
غير تام	28	18	%35.7	0.19 – 0.55	

هنالك علاقة هامّة إحصائياً بين مرضى أورام الخلايا المنتشة بعد تصنيفهم حسب نوعية الاستئصال الجراحي و معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين ($P<0.05$) , أي أظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً إيجابياً للاستئصال الجراحي التام على البقيا الكلية لأورام الخلايا المنتشة .



الشكل (20) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب نوعية الجراحة

- **تأثير النكس على البقيا الكلية ل 5 سنوات**

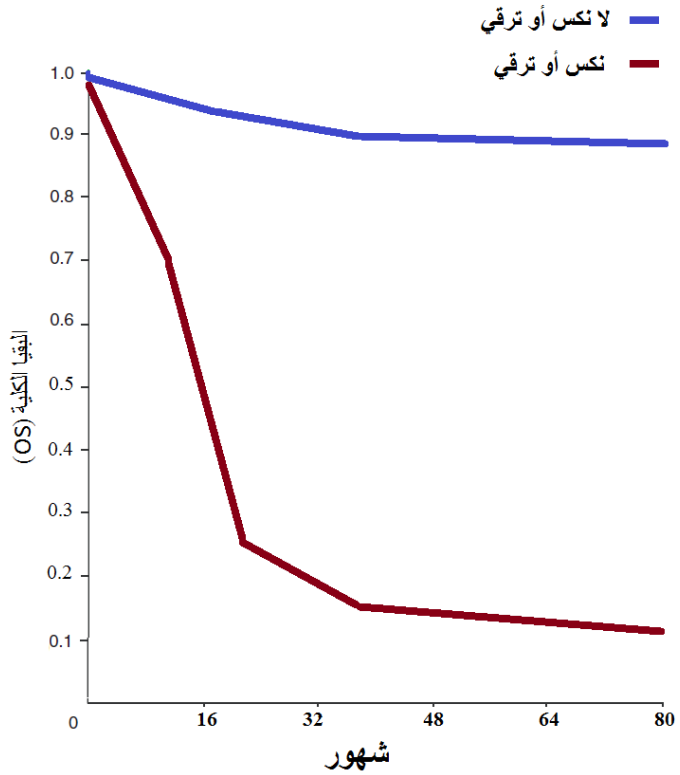
حدثت الوفاة لدى 23 من أصل 28 مريض تعرضوا للنكس أو ترقي المرض أي بنسبة 82.1%.
حدثت الوفاة لدى 2 من أصل 47 مريض بدون نكس أو ترقي المرض أي بنسبة 4.3% .

يوضّح الجدول (25) و الشكل (21) نتائج البقيا الكلية ل 5 سنوات لدى مرضى البحث بعد تصنيفهم حسب حدوث النكس و الترقي في المرض خلال فترة المتابعة .

الجدول (25) : 5-year OS حسب حدوث النكس خلال المتابعة

النكس خلال المتابعة	عدد المرضى	حالات الوفاة	5-year OS	95% CI	P (log-rank)
نكس أو ترقي	28	23	%17.9	0.06 – 0.37	<0.0001
لا نكس أو ترقي	47	2	%95.6	0.83 – 0.99	

هنالك علاقة هامّة إحصائياً بين معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى أورام الخلايا المنتشة بعد تصنيفهم حسب حدوث النكس و ترقي المرض ($P<0.05$) , أي أظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لحدوث النكس أو ترقي المرض على البقيا الكلية لأورام الخلايا المنتشة .



الشكل (21) : منحني البقيا الكلية (اختطاط Kaplan-Meier) لمرضى البحث حسب النكس أو ترقي المرض

❖ التحليل متعدّد المتغيرات (multivariate) للعوامل الإنذارية

يوضّح الجدول (26) نتائج التحليل متعدّد المتغيّرات للعوامل الإنذارية التي تمّت دراستها في البحث .

الجدول (26) : نتائج التحليل متعدّد المتغيرات (multivariate) للعوامل الإنذارية المدروسة		
عامل الخطر	**الخطر النسبي (95% CI)**	**P – value**
العمر > 10 سنوات	1.13 (0.57 – 2.23)	0.716
الأنماط النسيجية الخبيثة*	1.31 (0.67 – 2.53)	0.4187
Stage III – IV	6 (2.52 – 14.23)	<0.0001
النقائل	1.59 (0.73 – 3.47)	0.2396
إفراز AFP	1.17 (0.61 – 2.22)	0.6243
تركيز AFP ≤ 15000 نانوغرام/مل	0.78 (0.3 – 2.05)	0.6242
استئصال جراحي غير تام	3.02 (1.6 – 5.59)	0.0004
نكس او ترقي المرض	13.6 (3.4 - 54)	0.0002

*جميع الأنماط النسيجية باستثناء الورم المسخي الناضج و الورم المسخي غير الناضج

أظهر التحليل الإحصائي أنّ كلاً من الورم في المراحل المتقدمة (stage III - IV) , الورم الذي خضع لاستئصال جراحي غير تام و الورم الذي نكس او ترقّى هي عوامل خطر مستقلة هامة إحصائياً لحدوث الوفاة و تقليل معدّل البقيا الكلية .

المناقشة و المقارنة بنتائج الدراسات العالمية

تحسّن إنذار الأطفال المصابين بأورام الخلايا المنتشة خارج القحف بشكلٍ كبيرٍ منذ إدخال العلاج الكيميائي القائم على سيسبلاتين . و مع ذلك ، تختلفُ العوامل الإنذارية بين مختلف الدراسات .

كان الهدف من هذا البحث هو دراسة نتائج العلاج و العوامل الإنذارية المؤثرة على البقيا الكلية لدى عينة من مرضى أورام الخلايا المنتشة خارج القحف المعالجين في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة ما بين 2002 – 2012 .

لاحظنا في دراستنا أنّ نسبة 40 % من المرضى يتظاهرون بمراحل متقدّمة من المرض (stage III : 17.3 %, stage IV : 22.7%) ، ما يُشير إلى أن تأخّر ملاحظة الأعراض في بلدنا قد يؤدّي إلى تأخيرٍ في الإحالة إلى المستشفى و بالتالي تأخير التشخيص و التدبير.

تم الإبلاغ عن هذا الاستنتاج أيضًا في الدراسات التي أجريت في الشرق الأوسط و دول أمريكا الجنوبية مثل دراسة (Fedhila et al) [59] في تونس عام 2016 و التي شملت 33 مريض كان 45% من المرضى في المرحلة III و 9% في المرحلة IV . و في دراسة أجرتها الجمعية البرازيلية لأورام للأطفال [62] .
في دراستنا ، لم تؤثّر بعض العوامل على البقيا الكلية كعمر المريض عند التشخيص ، الموقع التشريحي البدئي للورم ، النمط النسيجي للورم , وجود النقائل عند التشخيص ، إفراز AFP و مستوى AFP .
أظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) عوامل هامة تؤثّر بقوّةٍ على البقيا الكلية و هي : مرحلة الورم (stage) ، الاستئصال الجراحي التام للورم , النكس و ترقّي المرض .

- **العمر :**

في دراستنا , لم يؤثّر عمر المريض عند التشخيص على الإنذار , و تتوافق بذلك مع نتيجة دراسة (Backer et al) [63] عام 2008 و التي شملت 193 مريض مصاب بأورام خلايا منتشة خارج القحف , دراسة (Fedhila et al) [59] و دراسة (Kim et al)[64] في كوريا الجنوبية عام 2014 و الي شملت 66 مريض . في حين ، أظهرت دراسات أخرى أن العمر لا يؤثر فقط على التظاهر السريري ، و لكن أيضًا على نتائج GCTs .
أفاد (Isaacs et al) [1] في دراسته عام 2004 في الولايات المتحدة الأمريكية و شملت 534 جنين و حديث ولادة مصابين بأورام مسخية (teratomas) أنّ الأجنّة الذين تمّ اكتشاف الورم لديهم قبل الولادة ، يملكون معدّل وفيات أعلى بثلاث مرات مقارنةً مع حديثي الولادة الذين تمّ تشخيصهم بعد الولادة . و ذلك بسبب الاختلاطات الناجمة عن الأورام (قصور القلب في حالة الأورام الكبيرة ، انضغاط الطريق الهوائي بأورام المنصف و الاختلاطات النزفية و الانتانية بعد الجراحة) .

لاحظ أيضا (Mann et al) [65] في دراسته عام 2000 في المملكة المتحدة و التي شملت 184 طفل بتشخيص ورم خلايا منتشة خبيثة خارج القحف أنّ البقيا الكليّة لمدة 5 سنوات لدى حديثي الولادة أسوأ من الأعمار الأخرى (86.9% لحديثي الولادة مقابل 100% للآخرين) (P = 0031) .
من ناحية أخرى ، في دراسة (Marina et al) [66] التي أجريت في عام 2006 في الولايات المتحدة الأمريكية و شملت 165 مريض بتشخيص ورم خلايا منتشة خبيثة خارج الأقناد حدّد التحليل وحيد المتغير (univariate) العمر > 12 سنة كعامل إنذاري هام جداً للبقيا الخالية من المرض ل5 سنوات (48.9 % مقابل 84.1 %) (P <0.0001) و للبقيا الكلية لمدة 5 سنوات (53.7 % مقابل 88.5 %) (P <0.0001) .

- **الموقع البدئي للورم**

في دراستنا ، بالرغم من عدم وجود علاقة هامّة إحصائياً بين موقع الورم و البقيا الكليّة ل 5 سنوات (P=0.12) , إلا أنّ 5-year OS كانت أفضل لدى مرضى الورم العجزي العصعصي (72.7%) و أسوأ لدى مرضى الأورام المنصفية (20%) .

غالبًا ما يملك التوضّع في المنصّف إنذاراً سيئاً . لاحظ (Backer et al) [63] أنّ معدّل الوفيات للأورام المنصفية كان الأسوأ و بلغ (28.6 %) في حين أنّ أقل معدّل وفيات كان للأورام المبيضية (3%) .

لاحظت الدراسة التي أجراها (Bilmire et al) [36] في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2001 و التي شملت 36 ورم منصفي أنّ معدّل البقيا الكلية : 71% و معدّل البقيا الخالية من المرض : 69 % . و قد عزَو هذه المعدّلات المنخفضة بشكلٍ رئيسيٍّ إلى الصعوبات الجراحية . خلصت تلك الدراسة إلى أنّه يجب محاولة إجراء الاستئصال التامّ للورم في جميع حالات الأورام المنصفية حتى لو استمرت الأورام الضخمة بعد العلاج الكيميائي الهجومي .

- **الاستئصال الجراحي التام**

كان الاستئصال الجراحي الأولي التّام عاملاً إنذارياً هامًا للبقيا الكليّة لمدة 5 سنوات في دراستنا . و قد تمّت الإشارة إلى هذا العامل في العديد من الدراسات . كما في دراسة (Fedhila et al) [59] و الدراسة الفرنسية (Conter et al) [67] عام 2014 و التي كان فيها 19 % من المرضى مصابين بأورام خلايا منتشة خبيثة معندة أو ناكسة . بعد العلاج الذي جمع ما بين الجراحة والعلاج الكيميائي (جرعة عالية من العلاج الكيميائي في 10 حالات) ، كان معدّل البقيا الكلية لمدة 5 سنوات 32% و البقيا الخالية من المرض ل 5 سنوات 26 % . كانت جودة الجراحة ، كما هو الحال في دراستنا ، عاملاً مهمّاً قويًا يؤثر على البقيا الخالية من المرض (P=0.0003) ، ممّا يؤكّد ذلك أنّ الاستئصال التام للورم ضروري في أورام الخلايا المنتشة.

- **مرحلة الورم (stage)**

أظهرت دراستنا أنّ مرحلة الورم تؤثّر بشكلٍ هامٍ على الإنذار ، و تتفق بذلك مع ما هو منشورٌ في الأدب الطبي و خاصةً مع دراسة (Mann et al) [65] في المملكة المتحدة , حيث لاحظوا أنّه في المرضى مع أورام بالمراحل الموضّعة (stage I-II) , كانت البقيا الكلية (OS) أفضل مقارنةً بالمرضى مع أورام بالمراحل المتقدّمة (stage III-IV) 98% مقابل 96% (P=0.028) و كذلك كانت البقيا الخالية من المرض (DFS) 95% مقابل 78% (P=0.04) على الترتيب.

- **النقائل**

في دراستنا , بلغت نسبة المرضى مع نقائل 10.7% و ذلك بسبب صغر حجم العينة .
في دراسة ألمانية (MAKEI 83/89) [47] نُشرت عام 2001 شملت 71 مريض أورام خلايا منتشة عجزية عصعصية . بلغت نسبة المرضى مع نقائل عند التشخيص 42.3% (30 مريض) كانت النقائل عند التشخيص مشعراً تنبؤياً هاماً و خلص المؤلفون إلى أنّه يمكن علاج أورام الخلايا المنتشة العجزية العصعصية بنجاحٍ من خلال العلاج الكيميائي القائم على cisplatin المتبوع بالاستئصال التامّ للورم حتّى في حالة الأورام النقائلية .

- **النمط النسيجي :**

في دراستنا ، لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين مختلف الأنماط النسيجية . ومع ذلك ، فقد أشارت العديد من الدراسات إلى أنّه عامل إنذاري هام . حيث لاحظ (Mann et al) [65] أنّ البقيا الكلية و البقيا الخالية من المرض أفضل في الأورام المسخية الناضجة مقارنةً بالأورام المسخية غير الناضجة (5-year OS : 99% مقابل 95% , P=0.034) (5-year DFS : 92% مقابل 85% , P=0.0196) ذكرت نفس الدراسة وجود خطر أكبر للنكس للأورام العجزية العصعصية من الأورام المبيضية أو الخصوية و أكّدت على أهمية الاستئصال الجراحي التام . و مع ذلك ، يوصى بالمتابعة الورمية الدقيقة لجميع المرضى خاصةً الورم المسخي العجزي العصعصي (بمراقبة الواسمات الورمية) من أجل السماح بالتشخيص الباكر و العلاج لنكس ورم الكيس المحي .

أشارت الدراسات الفرنسية [68] إلى إنذار جيد ل dysgerminoma المبيضية (كما في دراستنا) مع 5-year OS : 100% و 5-year DFS : 97% . وفقا لدراسة (Backer et al) [63] ، يملك مرضى السرطان المشيمائية ، السرطانة المضغية ، الورم المسخي غير الناضج ، ورم الكيس المحي و أورام الخلايا المنتشة المختلطة احتمالاً أقل للبقيا الخالية من المرض من مرضى الورم المسخي الناضج أو الورم الأرومي القندي (gonadoblastoma)(P<0.001) .

- **إفراز و تركيز الواسم الورمي ألفا فيتوبروتين (AFP)**

أظهرت دراستنا أنّه لا يوجد علاقة هامّة إحصائياً بين إفراز AFP أو قيمة المستوى المصلي ≤ 15000 نانوغرام /مل عند التشخيص من جهةٍ و معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات .

تتفق دراستنا بذلك مع عديد الدراسات العالمية مثل دراسة (Fedhila et al) [59] و دراسة (Kim et al)[64] .

لدى البالغين , تركيز AFP ≤ 10000 نانوغرام /مل هو عامل إنذاري سيّء مستقل [69] , لكن لدى الأطفال تتباين أهميته الإحصائية بين الدراسات .

- **النكس**

أظهرت دراستنا أنّ النكس هو أكثر العوامل إنذاراً (P=0.0001) . قبل إدخال العلاج الكيميائي و خاصة القائم على البلاتين ، كان النكس أكثر تواتراً و غالبا ما يكون قاتلاً . أظهرت الدراسة الألمانية(MAKEI 83/86 and 89) [47] التي شملت 22 حالة من أورام الخلايا المنتشة العجزية العصعصية الناكسة معدّلاً منخفضاً للبقيا الكلية (42%) و للبقيا الخالية من المرض (30%) .

بعد إجراء التحليل متعدّد المتغيرات (multivariate) في دراستنا ، كانت أقوى العوامل الإنذارية الهامّة هي مرحلة الورم , نوعية الجراحة و النكس .

في تحليل متعدّد المتغيرات شمل 519 مريض أورام خلايا منتشة أجرته مجموعة الأورام عند الأطفال (COG) (الولايات المتحدة) و مجموعة الابيضاض و السرطان عند الأطفال (المملكة المتحدة) بين عامي 1985 و 2009 [54]، كانت المرحلة الرابعة من المرض (stage IV) (P = 001) ، العمر ≤ 11 سنة (P <0.001) و موقع الورم (P <0.001) مشعراتٍ تنبؤيةٍ لبقيا خالية من المرض طويلة الأمد أسوأ . و كذلك ترافق ارتفاع AFP (AFP ≤ 10000 نانوغرام/مل) مع نتائج أسوأ ، في حين ترافق ورم الكيس المحي (YST) النقي مع نتائج أفضل [54] .

الاستنتاجات و التوصيات :

- تم تحديد مرحلة الورم (stage) , الاستئصال الجراحي التام (complete resection) و النكس (relapse) باعتبارها أقوى المشعرات الإنذارية في تحليلنا ، متفوقة على مستويات الواسمات الورمية أو الموقع البدئي للورم.

- بناءً على تجربتنا ، يعدُّ وضع تصنيف مرحلي (staging) قائم على العوامل الإنذارية هو أفضل طريقة لتحسين إنذار مرضى أورام الخلايا المنتشة خارج القحف .

- هنالك عدّة سلبيات في هذه الدراسة من ضمنها حجم العينة الصغير نسبياً . لهذا السبب من المهم إجراء دراسة سوريّة متعدّدة المراكز مستقبلية.

- تصنيف المرضى إلى مجموعات خطورة بناءً على العوامل الإنذارية و بالتالي وضع بروتوكولات علاجية بناءً على مجموعات الخطورة لتحسين نسبة البقيا لدى هؤلاء المرضى .

- ضرورة التوعية و التشخيص المبكر للمرض و الإحالة إلى المراكز المختصة لمعالجة هذه الأورام و بالتالي تحسين نسبة البقيا حيث يعدُّ التشخيص المتأخر (المرحلة المتقدمة للورم) من أهمّ العوامل الإنذارية .

المراجع

1. Issacs Jr H. Perinatal (fetal and neonatal) germ cell tumors. Journal of Pediatric Surgery 2004;39(7):1003–13.
2. Jirasek JE. Morphogenesis of the genital system in the human. Birth Defects—Original Article Series 1977;13:13.
3. Billmire DF. Malignant germ cell tumors in childhood. Seminars in Pediatric Surgery 2006;15:30–6.
4. Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, et al. Germ cell tumors in childhood and adolescence. Annals of Oncology 2000;11: 263–71.
5. Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA: Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer* 116(20):4882–4891, 2010.
6. Poynter JN. Epidemiology of germ cell tumors. In: Frazier AL, Amatruda J, eds. Pediatric germ cell tumors: biology treatment survivorship. Berlin Heidelberg: Springer, 2014.
7. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN, et al: Testicular cancer in the United States: trends in incidence and mortality. *Int J Epidemiol* 15:164–170, 1986.
8. Poynter JN, Hooten AJ, Frazier AL, Ross JA. Associations between variants in KITLG, SPRY4, BAK1, and DMRT1 and pediatric germ cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; **51:** 266–71.
9. Poynter JN. Epidemiology of germ cell tumors. In: Frazier AL, Amatruda J, eds. Pediatric germ cell tumors: biology treatment survivorship. Berlin Heidelberg: Springer, 2014.
10. J. W. Oosterhuis and L. H. Looijenga, "Testicular germ-cell tumours in a broader perspective," *Nature Reviews Cancer*, vol. 5, no. 3, pp. 210–222, 2005.
11. Teilum G. Tumours of germinal origin. In: Gentil F, Junqueira AC, eds. Ovarian cancer. Berlin Heidelberg: Springer, 1968: 58–73
12. Ezeh UI, Turek PJ, Reijo RA, et al: Human embryonic stem cell genes OCT4, NANOG, STELLAR, and GDF3 are expressed in both seminoma and breast carcinoma. *Cancer* 104:2255–2265, 2005.
13. Nogales F, Talerman A, Kubich-Huch RA, et al: Germ cell tumours. In Tavassoli FA, Devilee P, editors: *World Health Organization Classification of Tumours: tumours of the breast and female genital organs*, Lyon, 2003, IARC Press, pp 163–179.
14. Kurman RJ, Norris HJ: Embryonal carcinoma of the ovary: a clinicopathologic entity distinct from endodermal sinus tumor resembling embryonal carcinoma of the adult testis. *Cancer* 38:2420–2433, 1976.
15. Ross JH, Kay R: Prepubertal testis tumors. *Rev Urol* 6:11–18, 2004.
16. Ross JH, Rybicki L, Kay R: Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol* 168:1675–1678, discussion 8–9, 2002.
17. Isaacs H, Jr: Germ cell tumors. In Gilbert-Barness EKR, Oligny LL, Siebert JR, editors: *Potter's pathology of the fetus, infant and child*, ed 2, St. Louis, MO, 2007, Mosby, pp 1690–1709.

18. Fischer CG, Waechter W, Kraus S, et al: Urologic tumors in the Federal Republic of Germany: data on 56,013 cases from hospital cancer registries. *Cancer* 82:775–783, 1998.
19. Göbel U, Calaminus G, Engert J, et al.: Teratomas in infancy and childhood. Med Pediatr Oncol 31 (1): 8-15, 1998.
20. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al.: Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. Am J Surg Pathol 22 (9): 1115-24, 1998.
21. De Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW, et al: Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer* 46:459–464, 2006.
22. Woodward PJ, Heidenreich A, Looijenga LHJ, et al: Germ cell tumours. In Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al, editors: *World Health Organization classification of tumours: tumours of the urinary system and male genital organs*, Lyon, 2004, IARC Press, pp 221–250.
23. Zambrano E, De Stefano DV, Reyes-MúgicaM. In: F.F. Nogales, R.E. Jimenez (eds.), Pathology and Biology of Human Germ Cell Tumors. ©Springer-Verlag GmbH Germany 2017
24. Dharmarajan H, Rouillard-Bazinet N, Chandy BM: Mature and immature pediatric head and neck teratomas: A 15-year review at a large tertiary center. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 105: 43-47, 2018.
25. Gobel U, Schneider DT, Teske C, Schonberger S, Calaminus G. Brain metastases in children and adolescents with extracranial germ cell tumor—data of the MAHO/MAKEI-registry. *Klin Padiatr* 2010; **222:** 140–44.
26. Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey. 1973. *J Pediatr Surg* 1974; **9:** 389–98.
27. Walsh TJ, Grady RW, Porter MP, et al: Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. *Urology* 68:402–405, discussion 5, 2006.
28. Harms D, Zahn S, Gobel U, et al: Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence. *Klin Padiatr* 218:296–302, 2006.
29. Einhorn LH, Donahue JP. Combination chemotherapy in disseminated testicular cancer: the Indiana University experience. Seminars in Oncology 1979;6:87.
30. Woodward PJ, Heidenreich A, Looijenga LHJ, et al: Germ cell tumours. In Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al, editors: *World Health Organization classification of tumours: tumours of the urinary system and male genital organs*, Lyon, 2004, IARC Press, pp 221–250.
31. Goodarzi MO, Van Herle AJ: Thyrotoxicosis in a male patient associated with excess human chorionic gonadotropin production by germ cell tumor. *Thyroid* 10:611–619, 2000.
32. Strickland JL: Ovarian cysts in neonates, children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14:459–465, 2002.
33. Ulbright TM: Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 18(Suppl 2):S61–S79, 2005.
34. Madern GC, Oosterhuis JW, et al: Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer* 46:459–464, 2006.

35. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; **25:** 2938–43.
36. Billmire DF, Vincour C, Rescorla F, et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. Journal of Pediatric Surgery 2001;36(1):18–24.
37. Grosfeld JL, Billmire DF. Current problems in cancer. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers; 1985.
38. Vinocur C, Rescorla F, et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2001; **36:** 18–24.
39. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al: Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: results of the German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 18:832–839, 2000.
40. Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, et al: Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective analysis of 66 patients of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol* 19:1943–1950, 2001.
41. Spunt SL, Walsh MF, Krasin MJ, et al: Brain metastases of malignant germ cell tumors in children and adolescents. *Cancer* 101: 620–626, 2004.
42. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 15:594–603, 1997.
43. Tian Q, Frierson HF, Jr, Krystal GW, et al: Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. Am J Pathol 154:1643– 1647, 1999.
44. Furqan Shaikh, Matthew J Murray, James F Amatruda, Nicholas Coleman, James C Nicholson, Juliet P Hale, A Lindsay Frazier . Paediatric extracranial germ-cell tumours . Lancet Oncol 2016; 17: e149–62
45. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood .ED 8 Elsevier Saunders . Philadelphia , PA 19103 – 2899 . P 2077 .
46. Rescorla FJ: Pediatric germ cell tumors. Semin Surg Oncol 16 (2): 144-58, 1999.
47. Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, et al. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective analysis of 66 patients of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol* 2001; **19:** 1943–50.
48. Rescorla FJ, Ross JH, Billmire DF, et al. Surveillance after initial surgery for Stage I pediatric and adolescent boys with malignant testicular germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2015; **50:** 1000–03.
49. Wood L, Kollmannsberger C, Jewett M, et al. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. *Can Urol Assoc J* 2010; **4:** e19–38.
50. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al, and the Children's Oncology Group (COG). Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2004; **39:** 424–29, discussion 424–29.
51. Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al. Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; **32:** 465–70.
52. Mann JR, Gray ES, Thornton C, et al, and the UK Children's Cancer Study Group Experience. Mature and immature extracranial teratomas in children:

the UK Children's Cancer Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2008; **26:** 3590–97.
53. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002; **20:** 1864–73.
54. Frazier AL, Hale JP, Rodriguez-Galindo C, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *J Clin Oncol* 2015; **33:** 195–201.
55. Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; **87:** 293–98.
56. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al.: Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. J Clin Oncol 19 (6): 1629-40, 2001.
57. Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al.: Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. J Clin Oncol 22 (13): 2691-700, 2004
58. Stern JW, Bunin N: Prospective study of carboplatin-based chemotherapy for pediatric germ cell tumors. Med Pediatr Oncol 39 (3): 163-7, 2002.
59. Faten Fedhila, Samar Rhayem, Habiba Hafsi, Wiem Douira, Raoudha Doghri, Monia Khemiri, Karima Mrad, Ibtissem Bellagha, Bechir Zouari, Sihem Barsaoui . Prognostic factors in children with extracranial malignant germ cell tumors: a monocentric pediatric Tunisian study . La tunisie Medicale - 2016 ; Vol 94 (n°04) : 309-314
60. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 2006;107(5): 1075-85.
61. Zachary H, Schlatter M, Schultz S. Pediatric germ cell tumors. *Surg Oncol* 2007; 16(3):205-13.
62. Lopes LF, Macedo CR, Pontes EM, Dos Santos Aguiar S, Mastellaro MJ, Melaragno R and al. Cisplatin and etoposide in childhood germ cell tumor: brazilian pediatric oncology society protocol GCT-91. J Clin Oncol. 2009; 27:1297-303.
63. De Backer A, Madern GC, Pieters R, Haentjens P, Hakvoort-Cammel FG, Oosterhuis JW and al. Influence of tumor site and histology on long-term survival in 193 children with extracranial germ cell tumors. Eur J Pediatr Surg. 2008; 18:1-6.
64. Jinsup Kim et al . Prognostic factors in children with extracranial germ cell tumors treated with cisplatin-based Chemotherapy . Korean J Pediatr 2015;58(10):386-391
65. Mann JR, Gray ES, Thornton C, Raafat F, Robinson K, Collins GS and al. Mature and immature extracranial teratomas in children: the UK Children's Cancer Study Group Experience. J Clin Oncol. 2008; 26: 3590-7.

66. Marina N, London WB, Frazier AL, Lauer S, Rescorla F, Cushing 8. B and al. Prognostic factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study. J Clin Oncol. 2006; 24: 2544-8.
67. Faure-Conter C, Orbach D, Cropet C, Baranzelli MC, Martelli H, Thebaud E and al. Salvage therapy for refractory or recurrent pediatric germ cell tumors: the French SFCE experience. Pediatr Blood Cancer. 2014; 61: 253-9.11.
68. Baranzelli MC, Kramar A, Bouffet E, Quintana E, Rubie H, Edan C and al. Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol. 1999; 17: 1212.
69. Bajorin DF, Mazumdar M, Meyers M, Motzer RJ, Vlamis V, Lin P, et al. Metastatic germ cell tumors: modeling for response to chemotherapy. J Clin Oncol 1998;16:707-15.