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

الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة

(الظاهرات السريرية والمخبرية - الانتشار - العوامل الإنذارية - العلاج - معدل البقيا)

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في طب الأطفال

إعداد طالبة الدراسات العليا:

د. ساجده عبدالكريم الحمدان

إشراف
الأستاذ الدكتور ماجد خضر

رئيس القسم
الأستاذ الدكتور سمير بقلة

2024م

-فهرس المحتويات-

العنوان	الصفحة
الملخص	1
الـجزء الـتمهيدي	2
الـجزء الـنظري	10
1- تمهيد	11
2- الوبائيات	11
3- عوامل الخطورة	11
4- الآلية الإمراضية	12
5- التظاهرات السريرية	13
6- مخبريًا	14
7- شعاعيًا	16
8- التشريح المرضي	21
9- التشخيص	22
10- الإنذار	23
11- العلاج	25
11-1- مجموعة متوسطة الخطورة	25
11-2- مجموعة عالية الخطورة	26
11-3- العلاج الكيماوي المتبع في مشفى الأطفال	28
12- النكس والمقاومة على العلاج	31
13- الدراسات المرجعية	32
13-1- دراسة جامعة فودان الصينية	32
13-2- دراسة الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال	34
الـجزء الـعملي	36
الفصل الأول: أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق	37
1-1- سؤال البحث	37
1-2- هدف البحث	37
1-3- منهج البحث وأدواته	37
1-3-1- تصميم الدراسة	37
1-3-2- عينة الدراسة	37
1-3-3- متغيرات الدراسة	38
1-4- الطرائق والمواد	39
1-5- التحليل الإحصائي	41
الفصل الثاني: النتائج	42
2-1- معدل الانتشار	42
2-2- الخصائص العامة للمشاركين	43

2-3- التظاهرات السريرية	44
2-4- النتائج المخبرية	44
2-5- توضع الورم والنقائل	45
2-6- العلاج	46
2-6-1- VP16/Carboplatin	48
2-6-2- CADO	49
2-7- الاستجابة للخطة العلاجية	50
2-7-1- المشعرات الورمية والاستجابة للعلاج الكيماوي	50
2-7-2- الوفاة	52
2-8- الفترة الخالية من الاختلاطات EFS والبقيا الكلية OS	52
2-8-1- العوامل الإنذارية المؤثرة على الفترة الخالية من الاختلاطات EFS	53
2-8-1-1- علاقة العمر وEFS	53
2-8-1-1- علاقة المشعرات الورمية عند التشخيص و EFS	54
2-8-1-2- علاقة المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin و EFS	55
2-8-1-3- علاقة المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO و EFS	56
2-8-1- العوامل الإنذارية المؤثرة على البقيا الكلية OS	56
2-8-1-1- علاقة العمر و OS	56
2-8-1-2- علاقة المشعرات الورمية عند التشخيص و OS	57
2-8-1-3- علاقة المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin وOS	58
2-8-1-4- علاقة المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO و OS	59
الفصل الثالث: المناقشة	60
3-1- المناقشة	60
3-2- مقارنة الدراسة مع الدراسات المرجعية	62
3-2-1- المقارنة مع دراسة جامعة فودان الصينية	62
3-2-2- دراسة الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال	64
الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات	66
4-1- الاستنتاج	66
4-2- صعوبات البحث	66
4-3- التوصيات والمقترحات	66
4-4- موجز	67
الاختصارات	68
المصطلحات	68
الجداول	69
المراجع	70

-فهرس الجداول-

الجدول	الصفحة
الجزء النظري	
الجدول (1-1): التصنيف INSS للورم الأرومي العصبي	11
الجدول (1-2): القيم الطبيعية لـVMA جمع بول 24 ساعة مقدرًا بـ مغ/كغ/بول 24 ساعة	15
الجدول (1-3): القيم الطبيعية لـNSE مقدرًا بـ نانوغرام/مل.	15
الجدول (1-4): القيم الطبيعية لـLDH مقدرًا بـ وحدة/ل.	16
الجدول (1-5): تصنيف مرضى الورم الأرومي العصبي وفقًا للإنذار.	22
الجدول (1-6): تصنيف مجموعات الخطورة حسب العوامل الإنذارية	24
الجدول (1-7): الخطة العلاجية للمجموعة متوسطة الخطورة.	26
الجدول (1-8): الخطة العلاجية الهجومية للمجموعة عالية الخطورة	27
الجدول (1-9): الخطة العلاج المحافظ للمجموعة عالية الخطورة	28
الجدول (1-10): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية.	32
الجدول (1-11): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية	33
الجدول (1-12): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة الجمعية الفرنسية.	34
الجدول (2-1): معدل حدوث المرحلة الخاصة من الورم الأرومي العصبي	42
الجدول (2-2): يبين العمر وعدد المرضى عند التشخيص	43
الجدول (2-3): يبين الجنس وعدد المرضى عند التشخيص	43
الجدول (2-4): يبين الحالة العامة وعدد المرضى عند التشخيص	44
الجدول (2-5): يبين موجودات الفحص السريري وعدد المرضى عند التشخيص	44
الجدول (2-6): يبين متوسط النتائج المخبرية وعدد المرضى عند التشخيص	45
الجدول (2-7): يبين توضع الورم الأرومي العصبي وعدد المرضى عند التشخيص	45
الجدول (2-8): يبين نقائل الورم الأرومي العصبي وعدد المرضى عند التشخيص	46
الجدول (2-9): يبين العلاج الكيماوي وعدد المرضى عند التشخيص	46
الجدول (2-10): يبين مقارنة متوسط المشعرات الورمية وفقًا للعلاج الكيماوي VP16/Carboplatin	48
الجدول (2-11): يبين مقارنة متوسط المشعرات الورمية وفقًا للعلاج الكيماوي CADO	49
الجدول (2-12): يبين قيم ESR وفقًا الاستجابة للخطة العلاجية	50
الجدول (2-13): يبين قيم LDH وفقًا الاستجابة للخطة العلاجية	51
الجدول (2-14): يبين قيم NSE وفقًا الاستجابة للخطة العلاجية	51
الجدول (2-15): يبين أسباب الوفاة وعدد المرضى	52
الجدول (2-16): العوامل المؤثرة على أرجحية EFS و OS	52
الجدول (2-17): يبين معدل EFS وفقًا للعمر عند التشخيص	53
الجدول (2-18): يبين معدل EFS وفقًا لمتوسط المشعرات الورمية عند التشخيص	54
الجدول (2-19): يبين معدل EFS وفقًا لمتوسط المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin	55
الجدول (2-20): يبين معدل EFS وفقًا لمتوسط المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO	56

الجدول (2-21): يبين معدل OS وفقًا للعمر عند التشخيص	57
الجدول (2-22): يبين معدل OS وفقًا لمتوسط المشعرات الورمية عند التشخيص	58
الجدول (2-23): يبين معدل OS وفقًا لمتوسط المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin	59
الجدول (2-24): يبين معدل OS وفقًا لمتوسط المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO	59
الجدول (3-1): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا	62
الجدول (3-2): النتائج المخبرية للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.	63
الجدول (3-3): EFS و OS 5 سنوات للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.	63
الجدول (3-3): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة الجمعية الفرنسية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.	64
الجدول (3-5): EFS و OS 5 سنوات للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.	65

-فهرس الأشكال-

الجدول	الصفحة
الجزء النظري	
الشكل (1-1): يبين التصوير بالأمواج فوق الصوتية	17
الشكل (1-2): يبيّن التصوير بالطبقي المحوري	18
الشكل (1-3): يبيّن التصوير بالمرنان المغناطيسي	19
الشكل (1-4): يبيّن التصوير بـMIBG	20
الشكل (1-5): يوضح خزعة من الورم الأرومي العصبي تظهر الزهيرات الكاذبة	21
الشكل (1-6): يوضح خطة VP16 وكاربوبلاتين لعلاج المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي	29
الشكل (1-7): يوضح خطة CADO لعلاج المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي	30
الجزء العملي	
المخطط (2-1): يبين توزع المرضى وفقًا للعلاج الكيماوي	47

الملخص

خلفية البحث: يُعتبر الورم الأروميّ العصبيّ أشيع ورم صلب خارج القحف في أعمار الطفولة الباكرة الذي ينشأُ على حساب خلايا العرف العصبيّ، وتتميّز المرحلة الرابعة الخاصة بسير سريريّ مميّز مع معدّل تراجع عفويّ مرتفع.

هدف البحث: دراسة الخصائص السريريّة والمخبريّة والعوامل الإنذارية للمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي في مستشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق.

المواد والطرائق: أُجريت دراسةٌ رقابيةٌ تحليليةٌ حشديةٌ شارك فيها 29 طفلًا مصاباً بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ من الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق في الفترة الممتدّة بين 2008/1/1 و2018/1/1، شملت متغيّرات الدراسة الخصائص السريريّة والمخبريّة للمرضى والاستجابة للعلاج وEFS وOS.

النتائج: تراوح عمر المرضى بين شهر و10 أشهرٍ بمتوسط 4.9±2.5 شهر مع أرجحيةٍ أعلى لإصابة الذكور بنسبة 1/1.6. بلغ عددُ الأطفال الذين أعمارهم أقلّ من شهرين 8 أطفالٍ وبين شهرين و6 أشهرٍ 14 طفلًا و من 6 أشهرٍ و12 شهراً 7 أطفالٍ. خضع جميعُ المرضى للعلاج الكيماويّ، VP16/Carboplatin واستكمل 14 طفلاً العلاج الكيماويّ CADO ثم خضع 5 أطفالٍ للعلاجِ الكيماويّ St.Jude و4 أطفالٍ للعلاجِ الكيماويّ ICE. تراوحتِ الفترةُ الخاليةُ من الاختلاطاتِ EFS من سنةٍ إلى 5 سنواتٍ من بدء العلاج بمتوسّط 1.5±2.9 سنة إذ بلغ معدّل EFS 5 سنواتٍ 31%. تراوحَ زمنُ الوفاة من سنتين إلى 5 سنواتٍ اعتباراً من تشخيص الورم الأروميّ العصبيّ بمتوسّط 1.1±4 سنة إذ بلغ معدّل البقيا OS 5 سنواتٍ 62%. وُجِدتْ علاقةٌ بين العمر دون الشهرين وارتفاع قيم LDH وVMA عند التشخيص والإنذار السيء بدليلِ انخفاض معدّل كلً من EFS وOS بينما تفيد قيم NSE وESR في مراقبةِ الاستجابة للعلاج وحدوثِ النكس.

الخلاصة: أثبتت الدراسةُ أهمية العمر وقيم LDH وVMA عندَ التشخيصِ كمشعراتٍ إنذاريةٍ لدى مرضى الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة.

الكلمات المفتاحية: الورمُ الأروميُّ العصبيُّ المرحلة الرابعة الخاصة، المشعرات الإنذارية، EFS، OS.

الجزء التمهيدي

1- المقدمة:

يُعتبر الورم الأروميّ العصبيّ أشيعَ ورمٍ صلبٍ خارج القحف في أعمار الطفولة الباكرة، الذي ينشأُ على حساب خلايا العرف العصبي، وتتميّزُ المرحلة الرابعة الخاصة بسيرٍ سريريّ مميّز مع معدّل تراجعٍ عفويّ مرتفعٍ. يُعرّف التصنيفُ العالميُّ INSS المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ بإصابة الأطفال خلال أوّل اثناعشرَ شهراً من الحياة بورمٍ أروميّ عصبيّ موضع أي المرحلة I وII مع نقائل تقتصر إلى الجلد أو الكبد أو ارتشاح في نقي العظم بنسبة أقلّ من 10% من خلايا النقي ويُشخص اعتمادًا على ارتفاع المشعرات الورمية والتشريح المرضي. تستجيبُ المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ بشكلٍ جيّدٍ على العلاج الكيماوي بإيتوباسيد (VP16) وكاربوبلاتين.[1]

2- المشكلة البحثية:

يُعتبر الورمُ الأروميُّ العصبيُّ المرحلة الرابعة الخاصة أكثرَ ورم صلبٍ مُشخّص لدى الرُّضع، وهو ذو سيرٍ سريريٍّ مميّزٍ مع معدّل تراجعٍ عفويّ مرتفعٍ، إلّا المرضى الصغارُ جداً مُعَّرضون لخطرِ التقدّم المُبكّرِ والسريع لنقائل الكبد ممّا يتسبّبُ في الضغط على الأعضاءِ المجاورة بشكلٍ مُهدّدٍ للحياة كالرئتين والكلية والوريد الأجوف السفليّ ممّا يتوجّبُ تحديد الخصائص السريريّة والمخبريّة للوصول الباكر لتشخيص الورم الأروميّ العصبيّ المرحلة الرابعة الخاصة، وبالتالي البدء الباكر بالعلاج المناسب وتحسين معدّل البُقيا.

3- التساؤلات البحثية:

- ما هو مُعدّل انتشار المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ؟
- ما هو مُعدّل EFS 5 سنواتٍ لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ؟
- ما هو مُعدّل OS 5 سنواتٍ لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ؟
- ما العواملُ الإنذاريّة لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ؟

4- هدف البحث:

هَدفَ البحثُ إلى تحديدِ الخصائص العامة للمرضى، وتقويم الاستجابة على الخطّة العلاجيّة، ودراسةِ مُعدَّلِ البُقيا ونسبةِ الشفاءِ لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ.

5- أهمية البحث:

تكمنُ أهميةُ البحث في اعتباره دراسةٌ ماسحةٌ لمعرفةِ معدَّل انتشار المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ في مستشفى الأطفال الجامعيّ خلال عقدٍ من الزمان، إضافةً إلى تقويم الاستجابة للخطّة العلاجيّة المتّبعة في مستشفى الأطفال، وتحديد المشعرات الإنذاريّة ممّا ينعكسُ إيجاباً على مُعدّل البُقيا والإنذار.

6- حدود البحث:

- تعذّر استكمالُ الدراسة على بعض الأطفال بسبب عدم التزام الأهل بالمتابعة الدوريّة للأطفال.
- تعذّر إجراءُ الاختبارات الجينية مثل تضاعف المُورّثة MYCN بسبب التكلفة الماديّة العالية.

7- مناهج البحث وأدواته:

7-1- تصميمُ الدراسة: دراسة رقابيّة تحليليّة حشديّة.

7-2- عيّنةُ الدراسة: بلغ عددُ المُشاركين فيها 29 طفلاً من شعبة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق ،وهم المُحقّون لمعاييرِ القبول في الدراسة، وذلك في الفترة المُمّتدة بين 2008/1/1 و2018/1/1 وكانت معاييرُ القبول والاستبعاد كما يأتي:

- **معاييرالقبول:**

1. الأطفالُ المقبولون في شعبة أمراض الدم والأورام والمُعالجون حسب البروتوكول المُتّبع.
2. الأطفال الذين شُخص لهم المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي حسب التصنيف العالمي INSS.
3. الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بينَ شهرٍ وحتّى 12 شهر.
4. الالتزامُ بالخُطّة العلاجيّة والمتابعة.

- **معاييرالاستبعاد:**

1. الأطفالُ غير المُلتزمين بالخطة العلاجية.
2. الأطفالُ غير المُلتزمين بالمتابعة الدوريّة.

8- الطرائق والمواد:

أُجريَتْ دراسةٌ رقابيّةٌ تحليليّةٌ حشديّةٌ شملَتْ 29 طفلاً مصاباً بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ ممّن حقّقوا معايير القبول من الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق.

أُعتمدَت معاييرُ INSS في التصنيف المرحليّ للمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأروميّ العصبيّ التي تُعرف بالمرحلة الرابعة الخاصة على أنّها إصابةُ الرّضّعِ الذين أعمارهم دونَ 12 شهراً ولديهم ورمٌ موضعٌ (**مرحلة I:** ورمٌ موضعٌ مع استئصالٍ عياني كاملٍ مع أو دون بقايا مجهرية و العقد اللمفاوية غير مصابة مجهرياً في نفس الجهة والجهة المقابلة، و**مرحلة IIA:** ورمٌ موضعٌ مع استئصالٍ غيرِ كاملٍ عيانياً والعقدُ اللمفاوية غيرُ مصابةٍ مجهرياً في نفس الجهة والجهة المقابلة، و**المرحلة IIB:** ورمٌ موضعٌ مع أو دون استئصالٍ عياني كامل وإصابة العقد اللمفاوية في نفس الجهة أمّا الجهةُ المقابلةُ غيرُ مصابةٍ) مع امتدادٍ للكبد أو الجلد أو نقي العظم دون إصابة قشر العظم.

سُجّلَ تاريخ تشخيص الورم الأروميّ العصبيّ ومكان الأصل للطفل، كما سُجّل العمر وحسب المتوسّط والانحراف المعياريّ. سُجّلت التظاهراتُ السريريّةُ واعتبرتِ الحالةُ العامةُ جيدةً في حالِ التقبّل الفمويّ الجيّد والطفلُ واعٍ مُتجاوب دون وجود علامات للجهد التنفسيّ أو علاماتٍ للصدمة الدورانيّة بينما أُعتبرتِ الحالةُ العامّةُ مُتوسّطةً في حال عدم التقبّل الفمويّ الجيّد والطفل واعٍ مُتجاوب مع وجود علاماتٍ للجهد التنفسيّ كتسرّع التنفس والزلّة التنفسيّة دون علاماتٍ للصدمة الدورانيّة بينما أُعتبرتِ الحالةُ العامّةُ سيّئةً في حال عدم التقبّل الفمويّ وتدني الوعي اعتماداً على تصنيف APVU لتقييم الوعي لدى الأطفال الأصغر من سنتين وعلامات عسرة تنفسيّة وعلامات للصدمة الدورانيّة.

أجريت التحاليل المخبرية لجميع مرضى الدراسة قبل البدء بالخطة العلاجية في مخبر مشفى الأطفال مستخدماً التقنيات التقليدية وأعتبرت القيم طبيعية وفق الجداول في الملحق، حُسب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري كما وزع المرضى حسب القيم المرجعية لكل تحليل إلى طبيعي أو مرتفع أو منخفض. خضع جميع مرضى الدراسة للتصوير الشعاعي بواسطة الطبقي المحوري لتحديد موضع الورم البدئي ووجود النقائل كما خضع جميع المرضى لإجراء بزل نقي

العظم من قبل طبيب أخصائي معتمد لديه خبرة لا تقل عن سنتين في الأمراض الدموية لدى الأطفال مع مراعاة تخدير الطفل جيدًا وأن تكون العينة جيدة غير ممددة بالدم المحيطي. قُرِئت جميع عينات نقي العظم من قبل طبيب أخصائي معتمد لديه خبرة لا تقل عن 5 سنوات في الأمراض الدموية لدى الأطفال، بناء لما سبق سجل مكان توضع الورم البدئي والنقائل.

قُررَت الخطة العلاجية لكل طفل على حدى بعد المناقشة في مجلس شعبة أمراض الدم والأورام وعليه يتم تطبيق البروتوكول العلاجي المتبع في مشفى الأطفال. تمت المعالجة وفقًا لما يلي:

تطبيق ***شوطين إيتوباسيد (VP16) وكاربوبلاتين*** كحد أقصى بعد إجراء التقييم قبل كل شوط.

ثم في حال عدم الاستجابة وبعد إجراء جلسة شعبة إمكانية تطبيق ***أربعة أشواط CADO.***

يوضع الأطفال الغير مستجيبين على العلاج الكيماوي ***St.Jude.***

بينما يوضع الأطفال الذين حدث لديهم النكس على العلاج الكيماوي ***ICE.***

-**عُرف الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة** وفقًا للاستجابة على العلاج إلى:

- ***المُستجيب:*** هو تراجع حجم الورم والمشعرات الورمية إلى حدودها الدنيا.
- ***الناكس:*** هو عودة ظهور المرض بعد تحقيق استجابة كاملة أو جزئية جيدة جدًا.
- ***غير المستجيب:*** هو عدم حدوث استجابة أو استجابة ضئيلة بعد عدة أشهر من العلاج.

عُرفت الفترة الخالية من الاختلاطات **EFS** بأنها الفترة الزمنية من بدء العلاج وحتى عودة ظهور الخلايا الورمية (الورم الناكس) أو عدم حدوث استجابة على العلاج (الورم غير المستجيب) وحُسب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري كما حُسبت النسبة المئوية خلال فترة متابعة 5 سنوات، بينما عُرفت فترة البقيا الكلية **OS** بأنها الفترة الزمنية للبقاء على قيد الحياة محتسبة من

بداية تشخيص الورم بما في ذلك إمكانية حدوث النكس وعدم الاستجابة للعلاج خلال هذه الفترة الزمنية وحُسب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري كما حُسبت النسبة المئوية خلال فترة متابعة 5 سنوات.

9- الدراسات المرجعية:

9-1- دراسة جامعة فودان الصينية (2019)

دراسة العوامل الإنذارية لدى الأطفال المصابين بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي: تقرير مركز واحد؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية.

للباحثين زيوبين وانغ، هوغكينغ سان، كاي لي، واي ياو، كوريان ونغ وزملاؤهم.

قسم جراحة الأطفال وقسم الأطفال وقسم التشريح المرضي في جامعة فودان، شنغهاي، الصين.

كان الهدف من هذه الدراسة توثيق العوامل الإنذارية لدى مرضى الورم الأرومي العصبي المرحلة الخاصة في الصين. اختير 28 طفل مشخص بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي في الفترة الزمنية الممتدة من 2008 إلى 2018. شملت متغيرات الدراسة الخصائص المرحلية كالتظاهرات السريرية والنقائل لإضافة إلى إجراء العمل الجراحي والمتابعة بعد العمل الجراحي وOS والنكس.

كانت النتيجة الأولية للدراسة أن بلغ عدد المرضى 28 طفلًا مصابًا بالمرحلة الخاصة من الورم الأرومي العصبي 71% ذكور و29% إناث ومتوسط العمر 3.7±2.7 شهر. بلغ عدد الأطفال الذين لديهم نقائل إلى الكبد 18 طفلًا والجلد 9 طفلًا ونقي العظم 5 طفلًا. خضع 9 مرضى لأخذ خزعات من مكان الورم وخضع 14 مريض للاستئصال الجراحي والعلاج الكيميائي. عولج 5

مرضى ممن تظاهر الورم لديهم بمتلازمة الحيز البطني بالعلاج الكيميائي التجريبي. تراوح زمن المتابعة بين 12–156 شهر بمتوسط 32 شهر. أكمل 22 مريض الخطة العلاجية ومازال مريضان يتابعان الخطة العلاجية بينما حدثت الوفاة لدى 4 مرضى من بينهم 3 مرضى لديهم متلازمة الحيز البطني. لم يلاحظ النكس لدى أي من المرضى الذين حققوا الشفاء التام. بلغ معدل بقيا 5 سنوات 84% حيث ارتبطت نسبة الوفيات مع متلازمة الحيز البطني وحساسية الورم للعلاج الكيميائي في حين لم تعتبر العوامل التالية من المشعرات الإنذارية كالنقائل الكبدية والجلدية ونقي العظم والاستئصال التام للورم والتشخيص الباكر والعمر الأصغر من شهرين.

أثبتت الدراسة أن متلازمة الحيز البطني وحساسية الورم للعلاج الكيميائي يعتبران من العوامل الإنذارية الهامة التي ارتبطت مع البقيا والإنذار للمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي.

9-2- دراسة الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال (2013)

علاج المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي تقرير 10 سنوات من خبرة الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال؛ دراسة سريرية وصفية مقطع مستعرض.

للباحثين شلايمر، وروبي، وهارتمان، وبيرجيرون، وشاستجر وزملاؤهم.

قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال، فرنسا.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم مشعرات السريرية والحيوية والانذار لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي خلال عقد من الزمان. اختير 94 طفل مشخص بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي في الفترة الزمنية الممتدة من 1990 إلى 2000.

كانت النتيجة الأولية للدراسة أن بلغ معدل البقيا الإجمالي 88% خلال فترة متابعة 64 شهر. ارتبط كل مما يلي قيم NSE أكبر من 100 نانومول/مل وقيم فريتين أكبر من 280 نانوغرام/مل وقيم دوبامين البول أكبر من 2500 نانومول/ملمول وتضاعف MYCN وحزف الصبغي 1p مع معدل بقيا وإنذار أسوء. أثبتت الدراسة أن العلاج الهجومي بالجرعات العالية من كاربوبلاتين-ايتوبوسيد ترافقت مع إنذار أفضل ومعدل بقيا أعلى.

10- مكونات البحث:

10-1- يتكون البحث من جزأين أولهما القسم النظري الذي يتحدث عن الإطار النظري العام لموضوع الدراسة.

10-2- وثانيهما القسم العملي الذي يتضمن الإطار العام العملي والمواد والطرائق المتبعة خلال الدراسة وصولاً للنتائج ومناقشتها وانتهاء بالاستنتاجات والتوصيات المقترحة. ويتكون من أربعة فصول:

1. الفصل الأول: يتضمن سؤال البحث، والهدف، وتصميم الدراسة، والطرائق والمواد المتبعة.
2. الفصل الثاني: يعرض النتائج التي توصلت إليها الدراسة وفق جداول ومخططات.
3. الفصل الثالث: يناقش النتائج ويقارنها مع الدراسات العالمية.
4. الفصل الرابع: يعرض الاستنتاجات والتوصيات المقترحة وأهم العقبات التي واجهتنا خلال إنجاز البحث.

الجزء النظري

الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة

Neuroblastoma Stage IV-Special

1- تمهيد:

يعبر مصطلح الورم الأرومي العصبي عن مجموعة من الأورام التي تنشأ على حساب خلايا العرف العصبي كالورم الأرومي العصبي والورم الأرومي العقدي العصبي والورم العقدي العصبي التي تتميز بقدرتها على تصنيع وطرح الكاتيكول أمين. يملك الورم الأرومي العصبي خيارين إما أن يتراجع بشكل عفوي وهذا ما نشاهده خصوصًا في عمر الرضع وعندها يسمى الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة أو تنضج وتتحول إلى الورم العقدي العصبي السليم أو يبقى ويتطور كما يحدث لدى الأطفال الأكبر سنًا حيث يكون إنذار الورم سيئًا بسبب صعوبة استئصال الورم جراحيًا أو وجود نقائل بعيدة عند التشخيص.

2- الوبائيات:

يعتبر الورم الأرومي العصبي أشيع ورم صلب خارج القحف في أعمار الطفولة الباكرة حيث يشكل حوالي 8-9% من أورام الطفولة بمعدل حدوث حوالي 1 لكل 7000 ولادة حية مع حدوث حوالي 800 حالة جديدة سنويًا وبمعدل انتشار 10.2 حالة لكل مليون ذكر و10.1 حالة لكل مليون أنثى. تشكل المرحلة الرابعة الخاصة 7-10% من مجمل الإصابات بالورم الأرومي وهو أشيع لدى الذكور مقارنة مع الإناث بنسبة 1.5:1.2.[1]

3- عوامل الخطورة:

يحدث الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة بآلية غير معروفة في معظم الحالات حيث أثبتت بعض الدراسات أن استخدام الأم للأدوية التالية الفنيتوئين وفينوباربيتال والكحول

خلال فترة الحمل يزيد من احتمال الإصابة بالورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة لكن لم يتم تأكيدها حتى الآن. [2]

4-الآليةالإمراضية:

تهاجر خلايا العرف العصبي أثناء الحياة الجنينية وهي في المرحلة الباكرة من التطور الخلوي قبل الوصول إلى مرحلة التمايز والنضج الخلوي التام وتستهدف أعضاء مختلفة مشكلةً عقيدات ورمية.

تتأثر هذه الخلايا بعدة عوامل كـNGF الذي يعتبر من العوامل المسؤولة عن التمايز الطبيعي للخلايا بينما يساهم ALK في التمايز الورمي للخلايا. يلاحظ لدى 50% من مرضى الورم الأرومي العصبي وجود الحذف الصبغي على الصبغيات 14q و11q و1p لكن أغلبها على الصبغي الأول والتي تترافق مع إنذار أسوء. يتوضع MYCN على الذراع القصير للصبغي الثاني في الموقع (2p24-25) ويعتبر تضاعف مورثة MYCN عامل إنذاري سيء، كما أشار الباحث لوك وزملاؤه أن تحديد DNA Index يمكن أن يتنبأ بالاستجابة للعلاج الكيميائي ومعدل البقيا حيث DI أكبر من 1 يترافق مع استجابة أفضل للعلاج وإنذار أفضل أما DI يساوي 1 يترافق مع أورام غير مستجيبة على العلاج الكيميائي.

يُفَسَّر التراجع العفوي للورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة بأنه خطوة متأخرة من التمايز والموت الخلوي لخلايا العقد العصبية لذلك يعتبر مرض تنموي متعدد البؤر منذ بداية تطور خلايا العرف العصبي.[3]

5-التظاهرات السريرية:

تم وصف الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة لأول مرة من قبل D'Angoi وزملاؤه في عام 1971 م. إذ يُعرَّف على أنه إصابة الرضع الذين أعمارهم دون 12 شهر بورم أرومي عصبي موضع (أي المرحلة I: ورم موضع مع استئصال عياني كامل مع أو دون بقايا مجهرية والعقد اللمفاوية غير مصابة مجهريًا في نفس الجهة والجهة المقابلة، ومرحلة IIA: ورم موضع مع استئصال غير كامل عيانيًا والعقد اللمفاوية غير مصابة مجهريًا في نفس الجهة والجهة المقابلة، والمرحلة IIB: ورم موضع مع أو دون استئصال عياني كامل وإصابة العقد اللمفاوية في نفس الجهة أما الجهة المقابلة غير مصابة) مع امتداد للكبد أو الجلد أو نقي العظم دون إصابة قشر العظم.[4]

الجدول (1-1): التصنيف INSS للورم الأرومي العصبي

المرحلة	التوصيف
I	ورم موضع مع استئصال عياني كامل مع أو دون بقايا مجهرية. العقد اللمفاوية غير مصابة مجهريًا في نفس الجهة والجهة المقابلة.
A II	ورم موضع مع استئصال غير كامل عيانيًا. العقد اللمفاوية غير مصابة مجهريًا في نفس الجهة والجهة المقابلة.
B II	ورم موضع مع أو دون استئصال عياني كامل. إصابة العقد اللمفاوية في نفس الجهة أما الجهة المقابلة غير مصابة.
III	ورم أحادي الجانب غير قابل للاستئصال الجراحي ويعبر الخط الناصف أو ورم موضع أحادي الجانب مع إصابة العقد اللمفاوية في الجهة المقابلة أو ورم على الخط الناصف مع امتداد للجهتين من خلال الارتشاح المباشر أو من خلال إصابة العقد اللمفاوية.
IV	ورم بدئي مع نقائل للعظم أو نقي العظم أو الكبد أو الرئة أو العقد اللمفاوية البعيدة أو أي أعضاء أخرى.
IV-S	رضيع دون عمر السنة مع ورم موضع (مرحلة I-IIA-IIB) مع امتداد للكبد أو الجلد أو نقي العظم دون إصابة قشر العظم.

يتوضع الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة لدى أغلب الأطفال في الغدة الكظرية بينما يتوضع في باقي الحالات ضمن الجزء الخلفي من الصفاق أوالحوض أوالرقبة مع عدم معرفة مكان الورم في 1% من الحالات.

يتظاهر الورم الأرومي العصبي **المرحلة الرابعة الخاصة** بكتلة قاسية مثبتة على العمق مع صعوبة تحديد حدودها بدقة بسبب توضعها خلف البريتوان إضافة لضخامة كبدية شديدة ناتجة عن النقائل الكبدية المنتشرة وعقيدات تحت الجلد قاسية القوام ذات لون بنفسجي تشبه فطيرة التوت البري وزلة تنفسية ناتجة عن الضخامة الكبدية المتسارعة.[5]

بينما يتظاهر **الورم الأرومي العصبي** في مراحله المختلفة حسب توضع الورم البدئي ففي حال التوضع البطني يتظاهر بزيادة في حجم البطن وكتلة قاسية مثبتة على العمق مع صعوبة تحديد حدودها بدقة أما في حال التوضع الصدري والرقبي يتظاهر بتورم في الوجه والرقبة والنصف العلوي من الصدر بالإضافة للدوار والصداع وتبدل حالة الوعي كما تحدث متلازمة هورنر التي تتميز بإطراق الجفن وتوسع الحدقة وغياب التعرق في نفس الوجه الموافق للورم. يسبب ارتشاح الورم في الحجاج إلى جحوظ وكدمة حول العينين. أما في حال التوضع جانب العمود الفقري وإصابة الجذور العصبية يتظاهر الورم بأذية حركية وألم ظهري واضطراب مصرات وإصابات حسية.[6]

6-مخبرياً:

يعتمد تشخيص المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي على **الموجودات المخبرية** كإجراء **تعداد الدم الكامل** الذي يظهر فقر دم وارتفاع في تعداد الكريات البيضاء وتعداد صفيحات طبيعي كما ترتفع **خمائر الكبد** في حال وجود النقائل الكبدية أما **وظائف الكلية** تبقى طبيعية.

تعتبر **مستقبلات الكاتيكول أمين** المشعر الأساسي في تشخيص الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة إذ تكون مترفعًة لدى جميع المرضى. تتألف مستقبلات الكاتيكول أمين من HVA وVMA والدوبامين. تعاير في جمع بول 24 ساعة كما يمكن معايرتها في المصل لكن الحساسية أقل 15% من المعايرة البولية. تحدث الإيجابية الكاذبة في بعض الحالات كتناول عصير التفاح بكميات كبيرة والتهاب الجلدي العصبي. يوضح الجدول (1-2) القيم الطبيعية لـVMA في جمع بول 24 ساعة وفقًا للعمر.[7]

الجدول (1-2): القيم الطبيعية لـVMA جمع بول 24 ساعة مقدرًا بـ مغ/كغ/بول 24 ساعة

العمر	VMA
3-0 أشهر	5-37
12-3 شهر	8.4-43
2-1 سنة	7.9-23

يُصنَّع **NSE** من قبل خلايا الورم الأرومي العصبي إضافة لإيونغ ساركوما وورم القواتم وسرطان الخلايا الصغيرة في الرئة ولمفوما لا هدجكن. تترافق القيم العالية من **NSE** مع إنذار أسوء ويعتبر أقل حساسية من مستقلبات الكاتيكول امين لكن أكثر أهمية من ناحية الإنذار.

يوضح الجدول (1-3) القيم الطبيعية لـNSE وفقًا للعمر[8]

الجدول (1-3): القيم الطبيعية لـNSE مقدرًا بـ نانوغرام/مل.

العمر	NSE
الأطفال	7.5-12

يفيد القياس المصلي **للفريتين** في تحديد الإنذار أكثر من التشخيص والمراقبة أثناء العلاج إذ تترافق القيم العالية من **الفريتين** مع إنذار أسوء.[9]

تعبّر المستويات العالية من **LDH** عن التكاثر السريع للورم ويفيد في تحديد الإنذار في حال عدم القدرة على معايرة المشعرات الورمية الأخرى.[9]

يوضح الجدول (1-4) القيم الطبيعية لـLDH وفقًا للعمر.[9]

الجدول (1-4): القيم الطبيعية لـLDH مقدرًا بـ وحدة/ل.

العمر	LDH
يوم-14 يوم	1222-309
15 يوم-السنة	452-163
سنة-10 سنوات	321-192

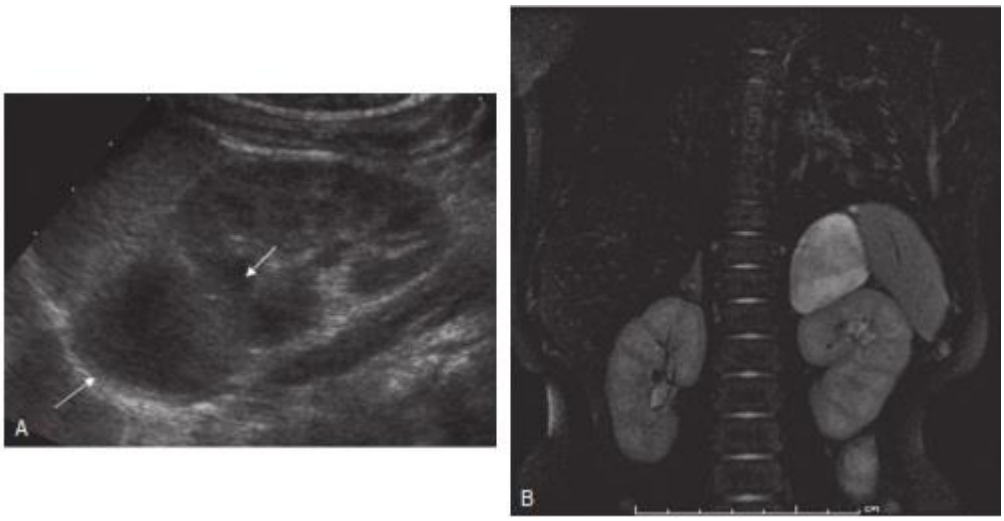
7- شعاعيًا

يعتمد تشخيص المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي على **الموجودات الشعاعية** حيث يُجرَى بداية تصوير البطن باستخدام الأمواج فوق الصوتيّة التقليدي ثم يتبع بإجراء الطبقي المحوري مع حقن المواد الظليلة لتقييم امتداد الورم وعلاقته بالأوعية الدموية ونفي وجود النقائل خاصة إلى الرئتين كما يمكن إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET Scan.

• التصوير باستخدام الأمواج فوق الصوتية

يعتبر التصوير بالأمواج فوق الصوتية الإجراء الأول لداسة الكتل البطنية لدى الأطفال وهو إجراء غير راض يحتاج ليد خبيرة وقد تمت التوصية به كأول استقصاء لتقويم الكتل البطنية حيث يقدم معلومات أولية عن توضع الورم خلف البريتوان وفوق الكلى وامتداده للأوعية الدموية المجاورة كما يقدم معلومات أولية عن وجود النقائل الكبدية.

تتميز المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي بوجود تكلسات ضمن الورم تتظاهر بظلال صدوية باستخدام الأمواج فوق الصوتية.[10]

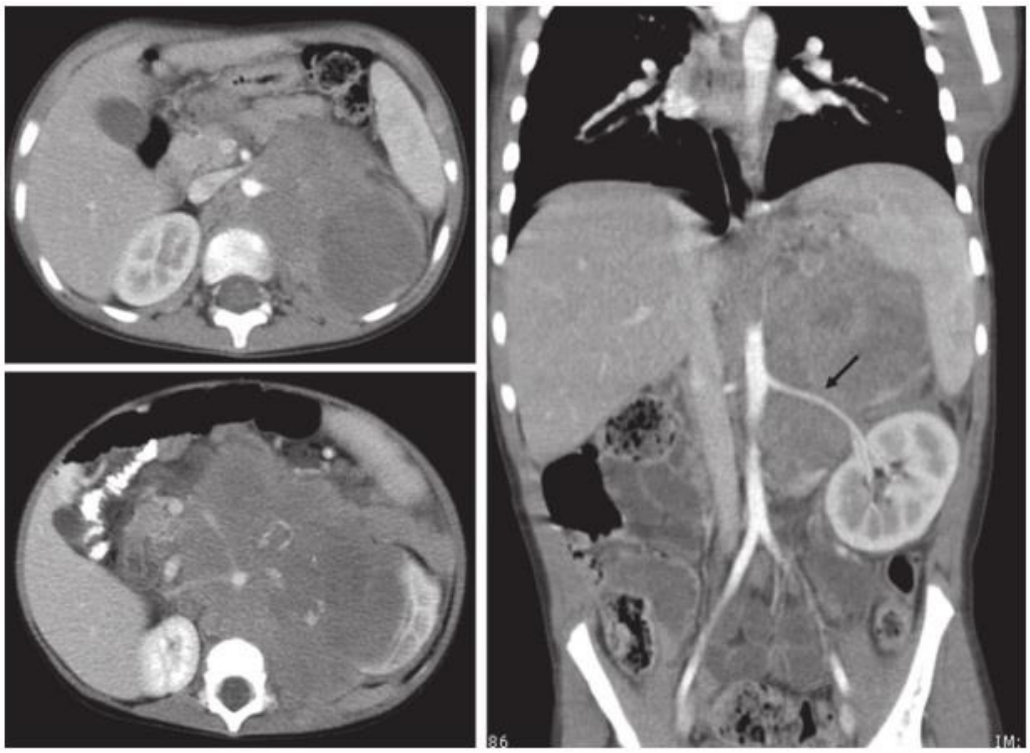


الشكل (1-1): A-يبين التصوير بالأمواج فوق الصوتية لدى طفل عمره شهرين وجود كتلة فوق الكلية اليسرى، B: يؤكد التصوير بالمرنان المغناطيسي وجود الكتلة فوق الكلية اليسرى

From Kushner Bh: Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. J Nucl Med 45(7):1172–1188, 2004

- **الطبقي المحوري:**

يعتبر الطبقي المحوري استقصاء هام في تشخيص المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي إذ يقدم معلومات جيدة حول امتداد الورم ونفي وجود النقائل. يجرى الطبقي المحوري مع حقن المادة الظليلة عبر الوريد حيث يحقن 2 مل/كغ من المادة الظليلة غير المؤينة بتركيز 300 ملغ/مل يود. تُدرس مقاطع الحوض والبطن والرئتين لتحري النقائل خاصة في القاعدتين.[11]

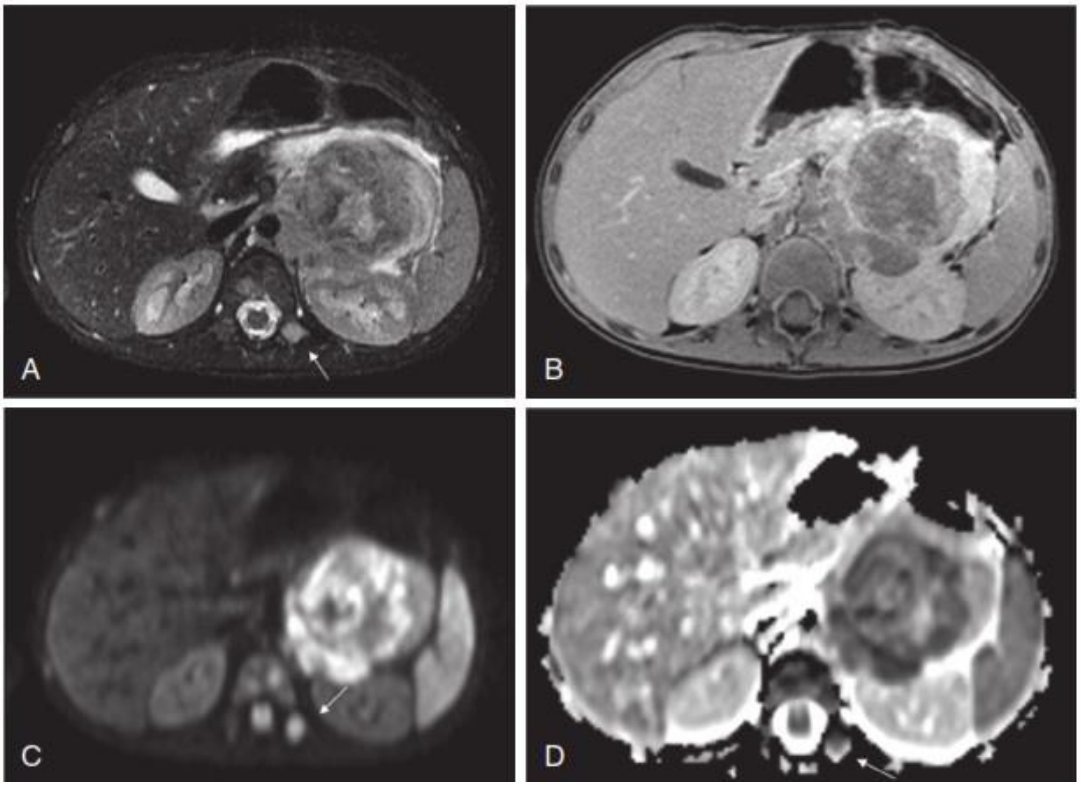


الشكل (1-2): يبيّن التصوير الطبقي المحوري ورم أرومي عصبي كبير الحجم يتوضع خلف البريتوان مكتنفًا الأوعية الدموية وعابرًا للخط المتوسط من البطن. تظهر المقاطع السهمية انزياح الكلية اليسرى نحو الأسفل بسبب الورم مع انضغاط الشريان الكلوي الأيسر مما يفسر ارتفاع الضغط الشرياني.

From Kushner Bh: Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. J Nucl Med 45(7):1172–1188, 2004

- **الرنين المغناطيسي:**

يقدم التصوير بالرنين المغناطيسي صورة واضحة للورم الأرومي العصبي مع صورة واضحة للأوعية الدموية كما يفيد في تقويم الانتشار إلى قشر العظم. يستخدم التصوير بالرنين المغناطيسي خاصة لدى الأطفال الصغار الذين لا يفضل أن يتعرضوا لكميات كبيرة من الأشعة المستخدمة في التصوير الطبقي المحوري.[12]

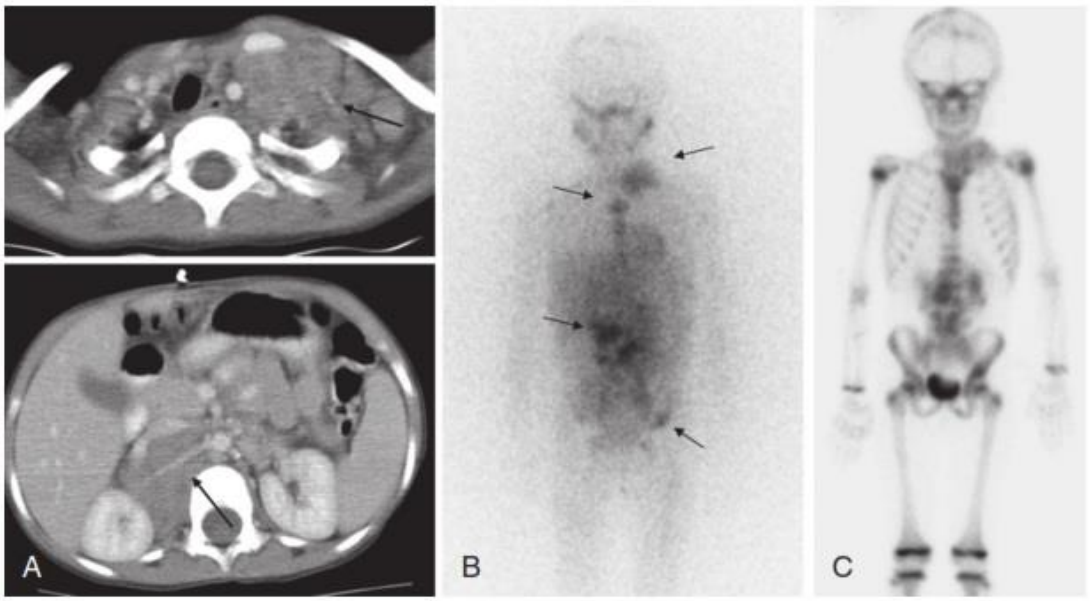


الشكل (1-3): A- يبيّن التصوير بالمرنان المغناطيسي ورم أرومي عصبي كبير الحجم يتوضع خلف البريتوان في الزمن T2. B- في الزمن T1. C- يبيّن توزع معمم للمادة الظليلة. D- يبيّن إصابة العظم ونقي العظم في الأضلاع المجاورة لدى مريض مصاب بالورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة.

From Kellenberger CJ, Epelman M, Miller SF, et al: Fast STIR wholebody MR imaging in children. Radiographics 24(5):1317-1330,2004.

• MIBG:

يعتمد على تثبيت المادة المشعة I^{123} من قبل خلايا الورم الأرومي العصبي ويتميز بحساسية ونوعية عالية تصل إلى 95% ويجرى بشكل روتيني للتشخيص وتقويم الاستجابة والمتابعة.[13]

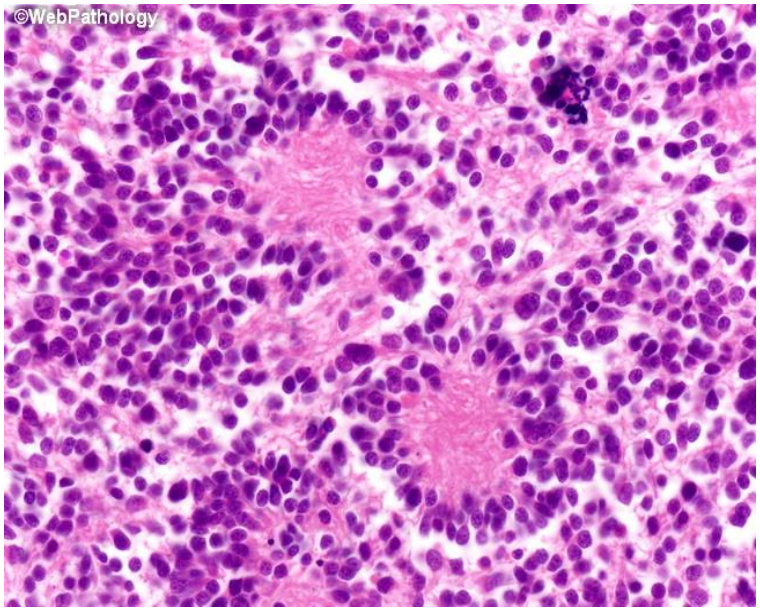


الشكل (1-4): A- يبيّن التصوير بالطبقي المحوري ورم أرومي عصبي. B- يبيّن التصوير بـMIBG ورم أرومي عصبي داخل البطن مع إصابة في العقد اللمفاوية أعلى الترقوة اليسرى والجمجمة والأضلاع. C- لا يبيّن التصوير بـMDP إصابات أخرى في العظم لدى مريض مصاب بالورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة.

From Shulkin Bl, Shapiro B: Current concepts on the diagnostic use of MIBg in children. J Nucl Med 39(4):679-688, 1998

8- التشريح المرضي:

يعتبر **الورم الأرومي العصبي** أحد أورام الخلايا الزرقاء المدورة الصغيرة لدى الأطفال التي تضم أيضا غرن ايونغ ولمفوما لا هودجكن والغرن العضلي المخطط وأورام الأديم الظاهر العصبي البدئي وورم ويلمز. تشاهد خلايا الورم الأرومي العصبي تحت المجهر كخلايا صغيرة مدورة ذات نوى مدورة إلى بيضوية وكروماتين ناعم وهيولى قليلة إيوزينية وتميل هذه الخلايا إلى تشكيل زهيرات كاذبة في 15-50% من المرضى، كما يوضح الشكل (1-5) [14]



الشكل (1-5): يوضح خزعة من الورم الأرومي العصبي تظهر الزهيرات الكاذبة

From Brodeur GM, Pritchard J, Bethold F, et al. Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to Treatment. J Clin Oncol 1993;11:1466, with permission.

يعتبر تصنيف Shimada الأكثر شيوعًا في قراءة التشريح المرضي لدى مرضى الورم الأرومي العصبي ويعتمد على العمر والمظهر النسيجي وفق المعايير التالية:

1. وجود أو غياب لحمة خلايا شوان

2. درجة التمايز الخلوي وتقسم إلى: ورم في طور التمايز وورم سيء التمايز وورم غير متمايز

3. MKI ويقسم إلى: MKI قليل أقل من 100 خلية و MKI متوسط 100-200 خلية و MKI عالي أكثر من 200 خلية في مرحلة الانقسام من كل 5000 خلية ورمية. [14]

الجدول (1-5): تصنيف مرضى الورم الأرومي العصبي وفقًا للإنذار.

العمر	مرضى ذوي إنذار مفضل	مرضى ذوي إنذار غير مفضل
أقل من 1.5 سنة	MKI منخفض أو متوسط ورم سيء التمايز	MKI عالي ورم غير متمايز
1.5-5سنوات	MKI منخفض ورم في طور التمايز	MKI متوسط أو عالي ورم غير متمايز أو سيء التمايز
أكبر من 5 سنوات	-	كل المرضى

9-التشخيص:

يعتمد تشخيص المرحلة الرابعة من الورم الأرومي العصبي على **القصة المرضية** التي تتضمن القصة العائلية لاستخدام الأم الأدوية خلال الحمل إضافة **للفحص السريري** وتحري علامات العسرة التنفسية.

تتضمن المقاربة المخبرية للأطفال المصابين بالمرحلة الرابعة من الورم الأرومي العصبي إرجاء **تعداد الدم الكامل** الذي يظهر فقر دم وارتفاع في تعداد الكريات البيضاء وتعداد صفيحات طبيعي كما ترتفع **خمائر الكبد** في حال وجود النقائل الكبدية كما تعتبر **مستقبلات الكاتيكول أمين** المشعر الأساسي في تشخيص المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي إضافة لـ**NSE** و **LDH**.

كما يعتمد تشخيص المرحلة الرابعة من الورم الأرومي العصبي على **الموجودات الشعاعية** حيث يُجرَى بداية تصوير البطن باستخدام الأمواج فوق الصوتيّة التقليدي ثم يتبع بإجراء الطبقي المحوري مع حقن المواد الظليلة لتقييم امتداد الورم وعلاقته بالأوعية الدموية ونقي وجود النقائل كما يمكن إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي أو MIBG

تدعو توصيات Shimada إلى ضرورة إجراء **بزل نقي العظم** لدى جميع الأطفال الذين لديهم شك بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي لتأكيد وجود الخلايا الورمية بنسبة أقل من 10%، كما تُجرى خزعة الورم بواسطة FNA لتأكيد تشخيص الورم الأرومي العصبي إضافة لدراسة العوامل الإنذارية كدرجة التمايز الخلوي و MKI وبالتالي تصنيف المرضى وفق مجموعات الخطر المناسبة.

10-الإنذار:

تتصف المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي بإنذار جيد مع تراجع عفوي بمعدل مرتفع اذ يترافق عدم تضاعف مورثة MYCN مع معدل أعلى من التراجع العفوي خاصة لدى الأطفال الذين أعمارهم أقل من 6 أشهر مما يتوجب مراقبة هؤلاء الأطفال دون تطبيق العلاج، لكن على الرغم من ذلك إلا أن الأطفال الذين أعمارهم أقل من شهرين معرضون لترقي سريع في حجم النقائل الكبدية مما يسبب ضغط على الأعضاء المجاورة كالرئة والكلية والوريد الأجوف السفلي والنسيج الكبدي السليم مما يرفع من معدل الوفيات حيث يقدر معدل OS 3 سنوات 86% ومعدل OS 5 سنوات 92%.[15]

تترافق المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي مع إنذار سيء لدى المرضى الذين أعمارهم أقل من شهرين عند التشخيص والمرضى الذين لديهم علامات مهددة للحياة كالعسرة

التنفسية والضخامة الكبدية المترقية بسرعة والنزوف الشديدة كذلك ارتفاع قيم LDH لأكثر من 580 وحدة/ل وارتفاع قيم VMA في جمع بول 24 ساعة وتضاعف مورثة MYCN.

يوجد العديد من التصنيفات العالمية لإنذار الورم الأرومي العصبي منها من يعتمد على مرحلة الورم والعمر عند التشخيص وMYCN وDI والتشريح المرضي كما يوضح الجدول (1-4) [16].

الجدول (1-6): تصنيف مجموعات الخطورة حسب العوامل الإنذارية

المرحلة	العمر	MYCN	DI	التشريح المرضي	مجموعة الخطورة
4S	أقل من 12 شهر	بدون تضاعف	أكبر من 1	مفضل	منخفضة
4S	أقل من 12 شهر	بدون تضاعف	أيًا كان	أيًا كان	متوسطة
4S	أقل من 12 شهر	بدون تضاعف	1	أيًا كان	متوسطة
4S	أقل من 12 شهر	بدون تضاعف	أيًا كان	غير مفضل	متوسطة
4S	أقل من 12 شهر	غير محدد	غير محدد	غير محدد	متوسطة
4S	أقل من 12 شهر	مع تضاعف	أيًا كان	أيًا كان	عالية

11- العلاج:

يرتبط معدل الوفيات المرتفع لدى أطفال المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي مع الإصابة الكبدية الشديدة إذ يؤدي لترقي سريع في الضخامة الكبدية إلى أعراض انضغاطية على الرئتين وDIC والضغط على الوريد الأجوف السفلي والوريد الكلوي إضافة إلى الضغط على الجهاز الهضمي، لذلك يخضع هؤلاء الأطفال إلى علاج كيماوي قصير الأمد بجرعات منخفضة من السيكلوفوسفاميد الفموي بجرعة 5 ملغ/كغ/يوم لمدة 5 أيام ويكرر كل 2 إلى 3 أسابيع وفقًا لحاجة الطفل مما يسمح بالوصول إلى حالة الهجوع.[17]

يمكن أيضًا تطبيق جرعات منخفضة من العلاج الشعاعي بجرعة 160 سم غراي مرتين إلى 3 مرات على الثلثين الأماميّن من الكبد مما يثبط الترقي السريع للورم ويسمح بالوصول إلى حالة الهجوع. يزيد العلاج الشعاعي من خطورة الإصابة بتليف أو تسمع الكبد. [17]

يصنف أطفال المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي الذين لديهم مشعرات إنذارية سيئة إلى المجموعة متوسطة الخطورة اعتمادًا على موجودات التشريح المرضي وإلى المجموعة عالية الخطورة في حال تضاعف مورثة MYCN ثم تخضع كل مجموعة إلى البروتوكول العلاجي الخاص بها كما يلي:

11-1- مجموعة متوسطة الخطورة:

يعتمد العلاج على علاج كيميائي متوسط الشدة (سيكلوفوسفاميد ودوكسوروبيسين وايتوبوسيد وكاربوبلاتين) وفق الخطة (COG A3961 SCHEMA) لمدة 12-24 أسبوع حيث يتم تطبيق 4-8 حلقات من الخطة مع تطبيق أشعة موضعية لأي بقايا عيانية بعد الجراحة وفي الحالات المهددة للحياة ومتلازمة انضغاط النخاع الشوكي كما يوضح الجدول (1-7). تقدر البقيا 3 سنوات 100% في حال المشعرات الورمية المفضلة بينما 90-93% في حال المشعرات الورمية غير المفضلة. [18]

الجدول (1-7): الخطة العلاجية للمجموعة متوسطة الخطورة.

الجرعة	الحلقة	اليوم	المركب الكيميائي
I	1	0	ايتوبوسيد وكاربوبلاتين
		1	ايتوبوسيد
		1	ايتوبوسيد
	2	21	سيكلوفوسفاميد ودوكسوروبيسين وكاربوبلاتين
	3	42	سيكلوفوسفاميد وايتوبوسيد
		43	ايتوبوسيد
		44	ايتوبوسيد
	4	63	دوكسوروبيسين وايتوبوسيد وكاربوبلاتين
		64	ايتوبوسيد
		65	ايتوبوسيد
II	5	86-84	إعادة الحلقة 3
	6	105	إعادة الحلقة 2
	7	128-126	إعادة الحلقة 1
	8	147	سيكلوفوسفاميد ودوكسوروبيسين
الأطفال الذين أعمارهم أقل من سنة أو اللذين وزنهم أقل من 12 كغ يتم تعديل الجرعات لتحسب على الوزن عوضًا عن مساحة سطح الجسم. تفصل 3 أسابيع بين كل حلقة. جرعة الأدوية الكيمائية: كاربوبلاتين 560 ملغ/م^2 أو 18 ملغ/كغ تسريب وريدي خلال ساعة مرة باليوم لمدة يوم ايتوبوسيد 120 ملغ/م^2 أو 4 ملغ/كغ تسريب وريدي خلال ساعتين يوميًا لمدة 3 أيام سيكلوفوسفاميد 1000 ملغ/م^2 أو 33 ملغ/كغ تسريب وريدي خلال ساعة مرة باليوم لمدة يوم دوكسوروبيسين 30 ملغ/م^2 أو 1 ملغ/كغ تسريب وريدي خلال ساعة مرة باليوم لمدة يوم			

11-2- مجموعة عالية الخطورة :

- العلاج الهجومي: يهدف إلى التقليل من حجم الورم والنقائل ويعتبر إصابة النقي والنقائل لقشر العظم من المشعرات السيئة في هذه المجموعة. يتم تطبيق خطة Children Oncology Group على مدى 5-7 أشهر كما يوضح الجدول (1-8) وعلى الرغم من الجرعات العالية لبعض الأدوية إلا أن نسبة الهجوع الكامل أقل من 75% من الحالات و10% فقط من الحالات يترقى الورم خلال فترة العلاج الهجومي[19-20].

الجدول (1-8): الخطة العلاجية الهجومية للمجموعة عالية الخطورة.

الحلقة	المركب الكيميائي	الجرعة
1	توبوتيسان	1.2 ملغ/م2 تسريب وريدي مرة باليوم 5 جرعات
	سيكلوفوسفاميد	أكثر من 12 كغ 400 ملغ/م^2 تسريب وريدي مرة باليوم 5 جرعات أقل من 12 كغ 13.3 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم 5 جرعات
2	نفس الحلقة 1	
أخذ الخلايا الجذعية من الدم المحيطي		
3	سيسبلاتين	أكثر من 12 كغ 50 ملغ/م2 تسريب وريدي مرة باليوم 4 جرعات أقل من 12 كغ 1.66 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم 4 جرعات
	ايتوبوسيد	أكثر من 12 كغ 200 ملغ/م2 تسريب وريدي مرة باليوم لمدة 3 أيام أقل من 12 كغ 6.67 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم لمدة 3 أيام
4	سيكلوفوسفاميد	أكثر من 12 كغ 2100 ملغ/م2 تسريب وريدي مرة باليوم جرعتان أقل من 12 كغ 70 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم جرعتان
	دوكسوروبيسين	أكثر من 12 كغ 25 ملغ/م2 تسريب وريدي مرة باليوم 3 جرعات أقل من 12 كغ 0.83 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم 3 جرعات
	فينكريستين	أكثر من 12 كغ 0.67 ملغ/م2 تسريب وريدي مرة باليوم لمدة 3 أيام أقل من 12 كغ 0.022 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم لمدة 3 أيام العمر أقل من 12 شهر 0.017 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم لمدة 3 أيام
5	نفس الحلقة 3	
الجراحة		
6	نفس الحلقة 4	

• العلاج المحافظ: يأتي بعد العلاج الهجومي والجراحي بتطبيق جرعات عالية من العلاج الكيميائي متبوعة بزرع نقي ذاتي مع تشعيع كامل الجسم. تستخدم الخطة CME وفق الجدول (1-9). رفع إدخال الملفالان نسبة البقيا لمدة 5 سنوات من 27% إلى 38%. يتبع تطبيق العلاج الكيميائي إجراء زرع نقي عظم ذاتي ويفضل استخدام الخلايا الجزعية من الدم المحيطي بسبب احتوائها على عدد أقل من الخلايا الورمية[21-22]

الجدول (1-9): الخطة العلاج المحافظ للمجموعة عالية الخطورة

المركب الكيميائي	الجرعة
كاربوبلاتين	أكثر من 12 كغ 425 ملغ/م^2 تسريب وريدي مرة باليوم 4 جرعات أقل من 12 كغ 14.2 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم 4 جرعات
ملفالان	أكثر من 12 كغ 70ملغ/م^2 تسريب وريدي مرة باليوم جرعتان أقل من 12 كغ 2.3 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم جرعتان
ايتوبوسيد	أكثر من 12 كغ 338 ملغ/م^2 تسريب وريدي مرة باليوم 4 جرعات أقل من 12 كغ 11.3 ملغ/كغ تسريب وريدي مرة باليوم 4 جرعات

11-3- العلاج الكيماوي المتبع في مشفى الأطفال

تُقرر خطة المعالجة لكل حالة على حدى بعد المناقشة في مجلس شعبة أمراض الدم والأورام (حسب الأعراض السريرية وعوامل الخطورة المهددة للحياة من ضخامة كبدية شديدة وعسرة تنفسية وانضغاط أوعية كبيرة) وفي حال إقرار العلاج تتم المعالجة وفق ما يلي:

شوطين إيتوباسيد (VP16) وكاربوبلاتين كحد أقصى مع التقييم قبل كل شوط.

في حال عدم الاستجابة وبعد إجراء جلسة شعبة إمكانية تطبيق أربعة أشواط CADO كحد أقصى.

توقف المعالجة في حال عدم الاستجابة.

في حال بقاء كتلة واضحة على الكظر بعد انتهاء المعالجة يمكن إجراء عمل جراحي لها حيث تناقش كل حالة على حدى.

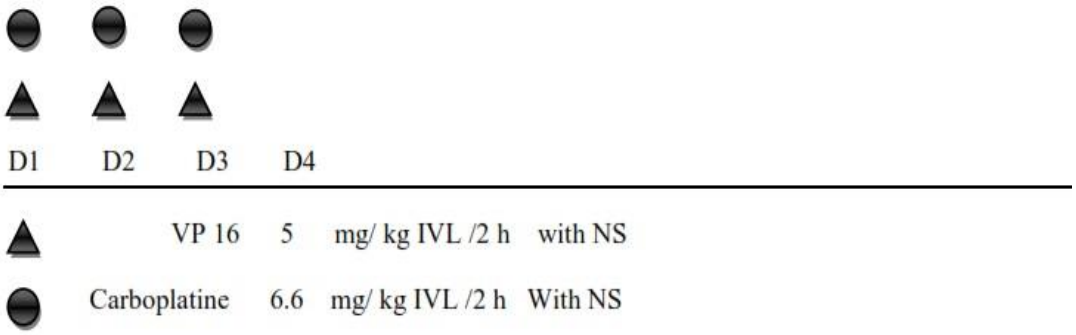
تشمل خطة إيتوباسيد (VP16) وكاربوبلاتين كل مما يلي:

1.تطبيق إيتوباسيد (VP16) بجرعة 5 ملغ/كغ بعد تمديده بالمحلول الملحي خلال ساعتين في اليوم الأول والثاني والثالث.

2.تطبيق كاربوبلاتين بجرعة 6.6 ملغ/كغ بعد تمديده بالمحلول الملحي خلال ساعتين في اليوم الأول والثاني والثالث. كما يوضح الشكل (1-6)

يشترط قبل البدء بتطبيق الشوط الكيميائي أن يكون عدد العدلات المطلق أكبر من 1000 كرية/ملم^3 وعدد الصفيحات أكبر من 100 ألف/ملم^3. يكرر الشوط كل 3 أسابيع وذلك لشوطين كحد أقصى.

الشكل (1-6): يوضح خطة VP16 وكاربوبلاتين لعلاج المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي

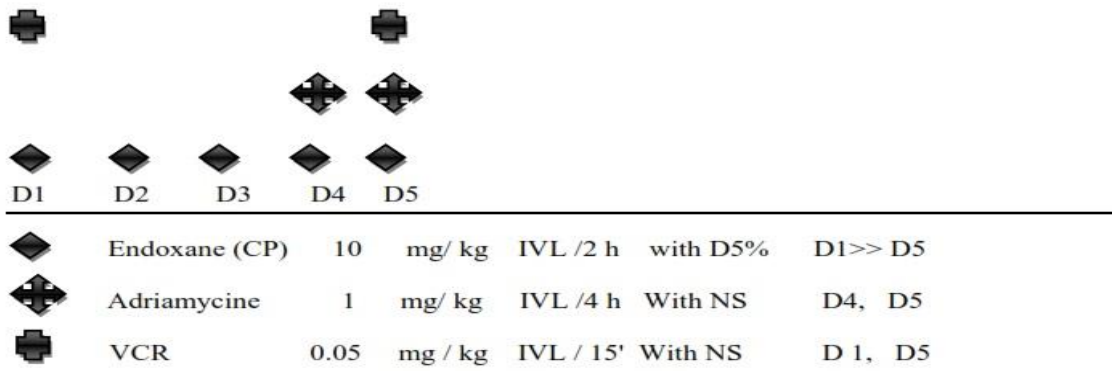


بينما تشمل خطة CADO كل مما يلي:

I. تطبيق سيكلوفوسفاميد بجرعة 10 ملغ/كغ بعد تمديده بالمحلول السكري 5% خلال ساعتين اعتبارًا من اليوم الأول وحتى الخامس.

II. تطبيق فينكريستين بجرعة 0.05 ملغ/كغ بعد تمديده بالمحلول المحلي خلال 15 دقيقة في اليوم الأول واليوم الخامس.

III. تطبيق ادريامايسين بجرعة 1 ملغ/كغ بعد تمديده بالمحلول المحلي خلال 4 ساعات في اليوم الرابع واليوم الخامس. كما يوضح المخطط (1-7)



الشكل (1-7): يوضح خطة CADO لعلاج المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي

يشترط قبل البدء بتطبيق الشوط الكيميائي أن يكون عدد العدلات المطلق أكبر من 1000 كرية/ملم^3 وعدد الصفيحات أكبر من 100 ألف/ملم^3. يكرر الشوط كل 3 أسابيع وذلك لأربعة أشواط كحد أقصى، مع الانتباه للإماهة المستمرة بكمية 1500 مل/م^2 مع ميزنا 20 ملغ/كغ تسريب وريدي مستمر.

12- النكس والمقاومة على العلاج:

الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة الناكس: يُعرف بإعادة ظهور المرض بعد تحقيق استجابة كاملة أو جزئية جيدة جدًا.[23]

الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة غير المستجيب: يُعرف بعدم حدوث استجابة أو استجابة ضئيلة بعد عدة أشهر من العلاج ويتم التنبؤ بالحالات المعندة من خلال تحري الخلايا الورمية في الدم المحيطي ونقي العظم وإجراء الاختبارات الجينية عند التشخيص. [23]

الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة المقاوم: يشمل الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة الناكس وغير المستجيب إذ يتعلق بعدة عوامل منها العامل التشريحي والتروية الدموية والعوامل الجزيئية وعامل إصلاح DNA.[23]

الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة المترقي: يُعرف بظهور بؤر جديدة من الورم أو زيادة حجم الورم البدئي لأكثر من 25% من حجم الورم الأصلي. [23]

13- الدراسات المرجعية

13-1- دراسة جامعة فودان الصينية (2019)

دراسة العوامل الإنذارية لدى الأطفال المصابين بالمرحلة الخاصة من الورم الأرومي العصبيب: تقرير مركز واحد؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية. [24]

للباحثين زيوبين وانغ، هوغكينغ سان، كاي لي، واي ياو، كوريان ونغ وزملاؤهم.

قسم جراحة الأطفال وقسم الأطفال وقسم التشريح المرضي في جامعة فودان، شنغهاي، الصين.

كان الهدف من هذه الدراسة توثيق المشعرات السريرية والانذار لدى مرضى الورم الأرومي العصبي المرحلة الخاصة في الصين. اختير 28 طفل مشخص بالورم الأرومي العصبي المرحلة الخاصة في الفترة الزمنية الممتدة من 2008 إلى 2018. شملت متغيرات الدراسة المرحلة السريرية للورم وموجودات العمل الجراحي والمتابعة بعد العمل الجراحي وOS والنكس. عُرضت خصائص الدراسة في الجدول (1-9) والجدول (1-10).

الجدول (1-10): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية.

		العدد	النسبة المئوية
الجنس	**ذكور**	***20***	***71***
	إناث	8	29
التوضع	**الغدة الكظرية اليمنى**	***14***	***50***
	الغدة الكظرية اليسرى	11	39
	المنصف	3	10
النقائل	**الكبد**	***18***	***64***
	الجلد	9	32
	نقي العظم	5	18
التظاهرات السريرية	**الآفات الجلدية**	***9***	***32***
	كتلة بطنية	8	28
	بطن حاد	5	18
	لون يرقاني	1	3.5
MYCN		1	3.5

الجدول (1-11): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية

	المتوسط	الانحراف المعياري
LDH (وحدة دولية/ل)	542	330
NSE (نانوغرام/مل)	125	123
FERRITIN	147	65

أظهرت النتيجة الأولية للدراسة أن خضع 14 مريض للاستئصال الجراحي والعلاج الكيميائي، كما خضع 5 مرضى ممن تظاهر الورم لديهم بمتلازمة الحيز البطني بالعلاج الكيميائي التجريبي خلال فترة متابعة 10 سنوات. خضع 27 مريض للعلاج الكيمائي متوسط الشدة الذي يتضمن كل من الأدوية الكيميائية التالية كاربولاتين وايتوبوسيد وسيكلوفوسفاميد ودوكسوروبيسين. أكمل 22 مريض الخطة العلاجية ومازال مريضان يتابعان الخطة العلاجية بينما حدثت الوفاة لدى 4 مرضى من بينهم 3 مرضى لديهم متلازمة الحيز البطني. لم يلاحظ النكس لدى أي من المرضى الذين حققوا الشفاء التام.

بلغ معدل بقيا 5 سنوات 84% حيث ارتبطت نسبة الوفيات مع متلازمة الحيز البطني وحساسية الورم للعلاج الكيميائي في حين لم تعتبر العوامل التالية من المشعرات الإنذارية كالنقائل الكبدية والجلدية ونقي العظم والاستئصال التام للورم والتشخيص الباكر والعمر الأصغر من شهرين.

أثبتت الدراسة أن متلازمة الحيز البطني وحساسية الورم للعلاج الكيميائي يعتبران من العوامل الإنذارية الهامة التي ارتبطت مع البقيا والإنذار للمرحلة الخاصة من الورم الأرومي العصبي.

13-2- دراسة الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال (2013)

علاج المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي تقرير 10 سنوات من خبرة الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال؛ دراسة سريرية وصفية مقطع مستعرض.[25]

للباحثين شلايمر، وروبي، وهارتمان، وبيرجيرون، وشاستجر وزملاؤهم.

قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال، فرنسا.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم مشعرات السريرية والحيوية والانذار لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي خلال عقد من الزمان. اختير 94 طفل مشخص بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي في الفترة الزمنية الممتدة من 1990 إلى 2000. شملت متغيرات الدراسة طرق العلاج المختلفة كتشعيع الكبد والعلاج الكيميائي باستخدام خطة سيكلوفوسفاميد- فينكريستين وخطة كاربوبلاتين- ايتوبوسيد. عُرضت خصائص الدراسة في الجدول (1-12).

الجدول (1-12): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة الجمعية الفرنسية.

		العدد	النسبة المئوية
الجنس	ذكور	***50***	***53***
	إناث	44	47
التوضع	الغدة الكظرية اليمنى	30	32
	الغدة الكظرية اليسرى	***37***	***39***
	الغدد الكظرية ثنائية الجانب	13	14
	المنصف	4	4
	العنق	2	2
	العنق والمنصف	1	1
	غير معروف	5	5
النقائل	الكبد	***87***	***92***
	الجلد	16	17
	نقي العظم	27	28
	العقد اللمفاوية	7	7

أظهرت النتيجة الأولية للدراسة أن بلغ معدل البقيا الإجمالي 88% خلال فترة متابعة 64 شهر. ارتبط كل مما يلي قيم NSE أكبر من 100 نانومول/مل وقيم فريتين أكبر من 280 نانوغرام/مل وقيم دوبامين البول أكبر من 2500 نانومول/ملمول وتضاعف MYCN وحزف الصبغي 1p مع معدل بقيا وإنذار أسوء. أثبتت الدراسة أن العلاج الهجومي بالجرعات العالية من كاربوبلاتين– ايتوبوسيد ترافقت مع إنذار أفضل ومعدل بقيا أعلى.

الجزء العملي

الفصل الأول

أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق

1-1- سؤال البحث:

- ما هو معدل انتشار المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي؟
- ما هو معدل EFS 5 سنوات لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي؟
- ما هو معدل OS 5 سنوات لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي؟
- ما العوامل الإنذارية لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي؟

1-2- هدف البحث:

هدف البحث إلى تحديد الخصائص العامة للمرضى وتقويم الاستجابة على الخطة العلاجية ودراسة معدل البقيا ونسبة الشفاء لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي.

1-3- منهج البحث وأدواته:

1-3-1- تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حشدية.

1-3-2- عينة الدراسة: بلغ عدد المشاركين فيها 29 طفلًا من شعبة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق وهم المحققون لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين 2008/1/1 و2018/1/1 وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

- **معايير القبول:**

1. الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام والمعالجين حسب البروتوكول المتبع.
2. الأطفال الذين شُخص لهم المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي حسب التصنيف العالمي INSS.
3. الأطفال الذين أعمارهم بين شهر وحتى 12 شهر.
4. الالتزام بالخطة العلاجية والمتابعة.

- **معايير الاستبعاد:**

1. الأطفال غير الملتزمينبالخطة العلاجية.
2. الأطفال غير الملتزمين بالمتابعة الدورية

1-3-3- متغيرات الدراسة:

- تاريخ تشخيص الورم الأرومي العصبي المرحلة الخاصة
- مكان السكن
- العمر عند التشخيص (الأشهر)
- الحالة العامة (جيدة، وسط، سيئة)
- التظاهرات السريرية
- النتائج المخبرية
- الاستقصاءات الشعاعية
- توضع الورم
- توضع النقائل
- خطة العلاج
- الاستجابة على العلاج
- سبب الوفاة
- النكس
- OS
- EFS

1-4- الطرائق والمواد:

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية شملت 29 طفلًا مصابًا بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي ممن حققوا معايير القبول من الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

أُعتمدَت معايير INSS في التصنيف المرحلي للمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي التي تُعرف المرحلة الرابعة الخاصة على أنها إصابة الرضع الذين أعمارهم دون 12 شهر ولديهم ورم موضع (**مرحلة I:** ورم موضع مع استئصال عياني كامل مع أو دون بقايا مجهرية و العقد اللمفاوية غير مصابة مجهريًا في نفس الجهة والجهة المقابلة، و**مرحلة IIA:** ورم موضع مع استئصال غير كامل عيانيًا والعقد اللمفاوية غير مصابة مجهريًا في نفس الجهة والجهة المقابلة، و**المرحلة IIB:** ورم موضع مع أو دون استئصال عياني كامل وإصابة العقد اللمفاوية في نفس الجهة أما الجهة المقابلة غير مصابة) مع امتداد للكبد أو الجلد أو نقي العظم دون إصابة قشر العظم.

سُجل تاريخ تشخيص الورم الأرومي العصبي ومكان الأصل للطفل، كما سُجل العمر وحسب المتوسط والانحراف المعياري. سُجلت التظاهرات السريرية واعتبرت الحالة العامة جيدة في حال التقبل الفموي الجيد والطفل واعي متجاوب دون وجود علامات للجهد التنفسي أو علامات للصدمة الدورانية بينما اعتبرت الحالة العامة متوسطة في حال عدم التقبل الفموي الجيد والطفل واعي متجاوب مع وجود علامات للجهد التنفسي كتسرع التنفس والزلة التنفسية دون علامات للصدمة الدورانية بينما اعتبرت الحالة العامة سيئة في حال عدم التقبل الفموي وتدني الوعي اعتمادًا على تصنيف APVU لتقييم الوعي لدى الأطفال الأصغر من سنتين وعلامات عسرة تنفسية وعلامات للصدمة الدورانية.

أجريت التحاليل المخبرية لجميع مرضى الدراسة قبل البدء بالخطة العلاجية في مخبر مشفى الأطفال مستخدماً التقنيات التقليدية وأعتبرت القيم طبيعية وفق الجداول في الملحق، حُسب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري كما وزع المرضى حسب القيم المرجعية لكل تحليل إلى طبيعي أو مرتفع أو منخفض. خضع جميع مرضى الدراسة للتصوير الشعاعي بواسطة الطبقي المحوري لتحديد موضع الورم البدئي ووجود النقائل كما خضع جميع المرضى لإجراء بزل نقي العظم من قبل طبيب أخصائي معتمد لديه خبرة لا تقل عن سنتين في الأمراض الدموية لدى الأطفال مع مراعاة تخدير الطفل جيدًا وأن تكون العينة جيدة غير ممددة بالدم المحيطي. قُرِئت

جميع عينات نقي العظم من قبل طبيب أخصائي معتمد لديه خبرة لا تقل عن 5 سنوات في الأمراض الدموية لدى الأطفال، بناء لما سبق سجل مكان توضع الورم البدئي والنقائل.

قُررَت الخطة العلاجية لكل طفل على حدى بعد المناقشة في مجلس شعبة أمراض الدم والأورام وعليه يتم تطبيق البروتوكول العلاجي المتبع في مشفى الأطفال. تمت المعالجة وفقًا لما يلي:

تطبيق **شوطين إيتوباسيد (VP16) وكاربوبلاتين** كحد أقصى بعد إجراء التقييم قبل كل شوط.

ثم في حال *عدم الاستجابة* وبعد إجراء جلسة شعبة إمكانية تطبيق **أربعة أشواط CADO** كحد أقصى.

ثم يوضع الأطفال *الغير مستجيبين* على العلاج الكيماوي **St.Jude**

بينما يوضع الأطفال الذين حدث لديهم *النكس* على العلاج الكيماوي **ICE**

عُرف الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة وفقًا للاستجابة على العلاج إلى:

المستجيب وهو تراجع حجم الورم والمشعرات الورمية إلى حدودها الدنيا

الناكس هو عودة ظهور المرض بعد تحقيق استجابة كاملة أو جزئية جيدة جدًا

غير المستجيب هو عدم حدوث استجابة أو استجابة ضئيلة بعد عدة أشهر من العلاج.

عُرفت الفترة الخالية من الاختلاطات **EFS** بأنها الفترة الزمنية من بدء العلاج وحتى عودة ظهور الخلايا الورمية (الورم الناكس) أو عدم حدوث استجابة على العلاج (الورم غير المستجيب) وحُسب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري كما حُسبت النسبة المئوية خلال فترة متابعة 5 سنوات، بينما عُرفت فترة البقيا الكلية **OS** بأنها الفترة الزمنية للبقاء على قيد الحياة محتسبة من بداية تشخيص الورم بما في ذلك إمكانية حدوث النكس وعدم الاستجابة للعلاج خلال هذه الفترة الزمنية وحُسب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري كما حُسبت النسبة المئوية خلال فترة متابعة 5 سنوات.

1-5- التحليل الإحصائي:

وصلنا إلى التحليل الإحصائي المطلوب على مرحلتين:

- **أولاهما جمع البيانات:** حيث أدرجت استمارات ورقية في سجلات المرضى ثم تعبئة المتغيرات ثم إدخال البيانات إلى الحاسوب على شكل جدول إلكتروني spreadsheet exel.
- **وثانيتهما مرحلة المعالجة الإحصائية:** لُخصت الخصائص العامة ومخرجات الدراسة باستخدام الأعداد الإجمالية والنسب المئوية للمتغيرات الاسمية والفئوية إضافة إلى المتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات العددية. تم التوصل إلى التحليل الإحصائي المطلوب باستخدام برنامج SPSS v.25 لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة $\alpha=0.05$. تم تطبيق عدة اختبارات فروق إحصائية لاختبار فرضيات البحث وفقًا لنوع المتغير المدروس ونوع المقارنة المطلوبة منها اختبار Shapiro-Wilk لتقويم طبيعية التوزع واختبار Chi-Square لتقويم الاختلاف في التظاهرات السريرية بين الأطفال الذين حدث لديهم الشفاء والوفاة واختبار Mann-Whitney لتقويم وجود اختلاف احصائي في متوسط النتائج المخبرية بين الأطفال الذين حدث لديهم الشفاء والوفاة واختبار Kaplan Meier Survival Analysis لتقويم معدل البقيا، واختبار Multivariate Univariate Logistic Regression لدراسة الإنذار وتأثير عوامل الخطورة على معدل البقيا.

الفصل الثاني

النتائج

Results

2-1- معدل الانتشار:

بلغ عدد الأطفال المصابين بالورم الأرومي العصبي 250 طفلًا خلال فترة الدراسة بمعدل حدوث 25 حالة جديدة في العام الواحد كما بلغ عدد الأطفال المصابين بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي 29 طفلًا بمعدل حدوث 3 مرضى خلال العام الواحد ونسبة انتشار 11% من مجمل مرضى الورم الأرومي العصبي. بلغ أعلى معدل حدوث في أعوام 2008 و2011 و2012 كما يوضح الجدول (2-1).

الجدول (2-1): معدل حدوث المرحلة الخاصة من الورم الأرومي العصبي

	العدد	النسبة المئوية
2008	***4***	***14***
2009	2	7
2010	3	9.5
2011	***4***	***14***
2012	***4***	***14***
2013	3	9.5
2014	2	7
2015	1	4
2016	2	7
2017	2	7
2018	2	7

2-2- الخصائص العامة للمشاركين:

بلغ عدد المشاركين في البحث 29 طفلًا خلال فترة الدراسة بين 2008/1/1 و2018/1/1 لم يتغيب فيها أي طفل عن المتابعة. تراوح عمر المرضى من شهر إلى 10 أشهر بمتوسط 4.9±2.5 شهر. توزع الأطفال وفقًا للعمر كما يوضح الجدول (2-2)

الجدول (2-2): يبين العمر وعدد المرضى عند التشخيص

العمر عند التشخيص (أشهر)	العدد	النسبة المئوية
أقل من شهرين	8	28
شهرين-6 أشهر	***14***	***48***
6 أشهر-12 شهر	7	24
المجموع	29	100

بينت الدراسة أن عدد الذكور المصابين 18 طفلًا وعدد الإناث المصابات 11 طفلةً مع أرجحية أعلى لإصابة الذكور بنسبة 1/1.6. كما يوضح الجدول (2-3)

الجدول (2-3): يبين الجنس وعدد المرضى عند التشخيص

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	***18***	***62***
إناث	11	38
المجموع	29	100

2-3- التظاهرات السريرية:

بيّنت الدراسة السريرية أنه اعتمادًا على تصنيف APVU لم يراجع أي طفل بحالة عامة سيئة بينما راجع 18 طفل بحالة عامة وسط و11 طفل بحالة عامة جيدة كما يوضح الجدول (2-4).

الجدول (2-4): يبين الحالة العامة وعدد المرضى عند التشخيص

الحالة العامة	العدد	النسبة المئوية
جيدة	11	38
وسط	***18***	***62***
المجموع	29	100

بيّنت الدراسة السريرية ملاحظة الأهل لزيادة في حجم البطن لدى جميع الأطفال كما أثبت الفحص السريري وجود كتلة بطنية مثبتة على العمق قاسية القوام تعبر الخط الناصف للبطن لدى جمع الأطفال مع وجود ضخامة كبدية لدى 9 أطفال وضخامة طحالية لدى 5 أطفال كما يوضح الجدول (2-5).

الجدول (2-5): يبين موجودات الفحص السريري وعدد المرضى عند التشخيص

	العدد	النسبة المئوية
ضخامة طحالية	5	17
ضخامة كبدية	***9***	***31***

2-4- النتائج المخبرية:

بيّنت الدراسة المخبرية ارتفاعًا واضحًا في تعداد الكريات البيضاء عند تشخيص الورم الأرومي العصبي المرحلة الرابعة الخاصة إذ بلغ عدد الأطفال الذين لديهم تعداد كريات بيضاء أكثر من 15 ألف/ملم^3 20 طفلًا بنسبة 69% بمتوسط 17 ألف/ملم^3 كما بيّنت الدراسة ارتفاعًا واضحًا في قيم LDH إذ بلغ عدد الأطفال الذين لديهم LDH مرتفع 24 طفلًا بنسبة 83% وبمتوسط 750 وحدة دولية/لتر وارتفاعًا واضحًا في قيم **NSE** لدى جميع الأطفال بمتوسط 200 نانوغرام/مل وارتفاعًا واضحًا في قيم **VMA** لدى جميع الأطفال بمتوسط 145 ملغ/كغ/بول 24 ساعة كما يوضح الجدول (2-6).

الجدول (2-6): يبين متوسط النتائج المخبرية وعدد المرضى عند التشخيص

		العدد	النسبة	المتوسط	الانحراف المعياري
WBC	طبيعي	9	31	17,350	6,650
	مرتفع	**20**	**69**		
HB	طبيعي	17	59	9.8	1.6
	منخفض	12	41		
PLT	طبيعي	27	93	304,545	1,350
	منخفض	2	7		
GPT	طبيعي	20	69	55	10
	مرتفع	9	31		
ESR	طبيعي	22	76	24	10
	مرتفع	7	24		
LDH	طبيعي	5	17	750	350
	مرتفع	**24**	**83**		
NSE	طبيعي	-	-	200	90
	مرتفع	**29**	**100**		
VMA	طبيعي	-	-	145	50
	مرتفع	**29**	**100**		

2-5- توضع الورم والنقائل:

بيّنت الدراسة الشعاعية باستخدام التصوير الطبقي المحوري توضع بطني للورم البدئي لدى 26 طفل وتوضع حوضي لدى 3 أطفال كما يوضح الجدول (2-7).

الجدول (2-7): يبين توضع الورم الأرومي العصبي وعدد المرضى عند التشخيص

		العدد	النسبة
البطن	الكظر الأيمن	***21***	***72***
	الكظر الأيسر	5	18
الحوض		3	10
المجموع		29	100

بيّنت الدراسة وجود إصابة في نقي العظم لدى 19 طفلاً ونقائل إلى الكبد لدى 5 أطفال إضافة إلى إصابة النقي ونقائل إلى الكبد لدى 4 أطفال كما يوضح الجدول (2-8)

الجدول (2-8): يبين إصابة نقي العظم ونقائل الورم الأرومي العصبي إلى الكبد وعدد المرضى عند التشخيص

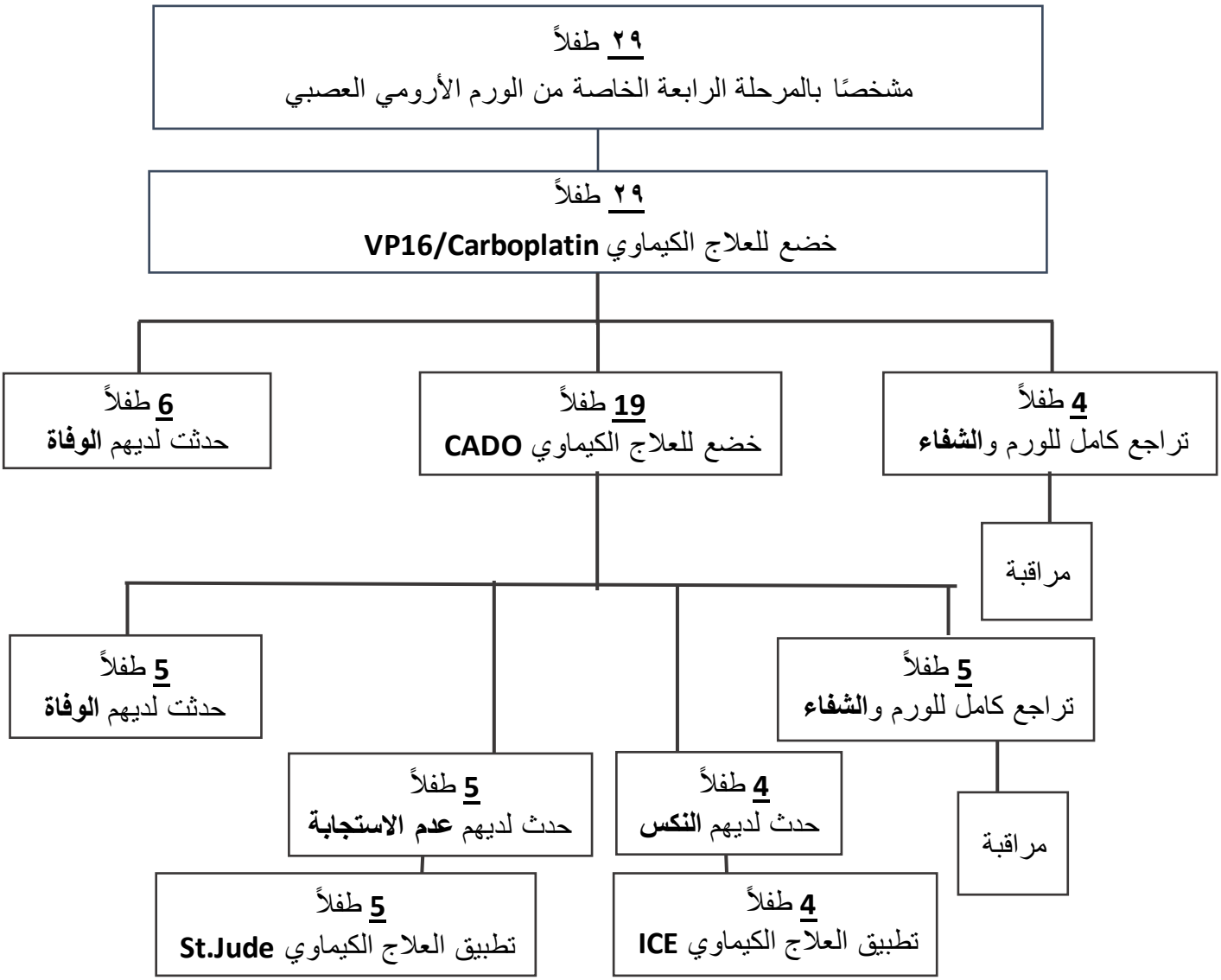
	العدد	النسبة
لا يوجد نقائل	1	3
نقائل إلى الكبد	5	18
إصابة نقي العظم	19	65
إصابة نقي العظم ونقائل إلى الكبد	4	14
المجموع	29	100

2-6- العلاج:

خضع الأطفال للعلاج الكيماوي كما يوضح الجدول (2-9) والمخطط (2-1)

الجدول (2-9): يبين العلاج الكيماوي وعدد المرضى عند التشخيص

خطة العلاج	العدد	النسبة
VP16/Carboplatin	29	100
VP16/Carboplatin **ثم CADO**	14	48
VP16/Carboplatin **ثم CADO** **ثم St.Jude**	5	17
VP16/Carboplatin **ثم CADO** **ثم ICE**	4	13



المخطط (2-1): يبين توزع المرضى وفقاً للعلاج الكيماوي

VP16/Carboplatin -1-6-2

بيّنت الدراسة أن عدد الأطفال الذين خضعوا للعلاج الكيماوي 29 طفلًا أي جميع مرضى الدراسة. تضمن العلاج الكيماوي البدء بتطبيق VP16/Carboplatin. أنهى جميع الأطفال تطبيق شوطين من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin، إذ حدثت استجابة جيدة بتراجع تام لحجم الورم الأرومي العصبي لدى 4 أطفال بينما حدثت الوفاة لدى 6 أطفال بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي كما سيرد لاحقًا في الدراسة.

تراوح تراجع حجم الورم الأرومي العصبي بعد **تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin** من 10% إلى 100% من حجم الورم البدئي بمتوسط 50±20%.

بيّنت الدراسة تراجع احصائي هام في متوسط LDH وNSE بعد **تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin** بدلالة P-Value ≤ 0.05 بينما لم يوجد تراجع احصائي هام في متوسط قيم ESR كما يوضح الجدول (2-10).

الجدول (2-10): يبين مقارنة متوسط المشعرات الورمية وفقًا للعلاج الكيماوي VP16/Carboplatin

	البدء بالعلاج الكيماوي		انتهاء العلاج VP16/Carboplatin		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ESR	24	10	23	15	+0.8
LDH	750	350	422	200	***+0.001***
NSE	200	90	50	30	***+0.001***

+Mann-Whitney Test

CADO -2-6-2

بيّنت الدراسة أن عدد الأطفال الذين خضعوا للعلاج الكيماوي CADO هم 19 طفلًا وذلك اعتمادًا على إعادة التقييم بعد الانتهاء من العلاج VP16/Carboplatin. حدثت الوفاة لدى 5 أطفال أثناء التطبيق بينما أنهى 14 طفلًا العلاج الكيماوي CADO.

تحققت **الاستجابة الجيدة** لدى 5 أطفال ممن أنهوا العلاج الكيماوي CADO بدلالة غياب الخلايا الورمية في نقي العظم وتراجع كامل في الورم البدئي وتراجع المشعرات الورمية إلى القيم الطبيعية، بينما تأكد **عدم حدوث الاستجابة** لدى 5 أطفال ممن أنهوا العلاج الكيماوي CADO بدلالة تراجع حجم الورم بنسبة ضئيلة مع بقاء ارتفاع المشعرات الورمية إذ خضع هؤلاء الأطفال للعلاج الكيماوي **St.Jude**، كما تأكد حدوث **النكس** لدى 4 أطفال ممن أنهوا العلاج الكيماوي CADO بدلالة عودة المشعرات الورمية للارتفاع مع إيجابية الموجودات الشعاعية لوجود الخلايا الورمية إذ خضع هؤلاء الأطفال للعلاج الكيماوي **ICE**.

تراوح تراجع حجم الورم الأرومي العصبي بعد **الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO** من 10% إلى 100% من حجم الورم البدئي بمتوسط 45±20%.

بيّنت الدراسة تراجع احصائي هام في متوسط LDH وNSE بعد **الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO** بدلالة P-Value ≤ 0.05 بينما لم يوجد تراجع احصائي هام في متوسط قيم ESR كما يوضح الجدول (2-11).

الجدول (2-11): يبين مقارنة متوسط المشعرات الورمية وفقًا للعلاج الكيماوي CADO

	انتهاء العلاج VP16/Carboplatin		انتهاء العلاج CADO		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ESR	23	15	28	15	+0.8
LDH	422	200	350	158	*+0.001*
NSE	50	30	95	25	*+0.001*

+Mann-Whitney Test

2-7- الاستجابة للخطة العلاجية :

بيّنت الدراسة أن الاستجابة للخطة العلاجية السابقة كما يلي:

- حدث **الشفاء** بعد استكمال العلاج الكيماوي لدى 9 أطفال بنسبة 31% منهم 4 أطفال أنهوا للعلاج الكيماوي VP16/Carboplatin و5 أطفال أنهوا العلاج الكيماوي CADO.
- حدثت ***الوفاة*** لدى 11 طفلًا بنسبة 38% منهم 6 أطفال أنهوا العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin و5 أطفال أثناء تطبيق العلاج الكيماوي CADO.
- حدث ***عدم الاستجابة*** لدى 5 أطفال بنسبة 17% جميعهم أنهوا العلاج الكيماوي CADO.
- حدث ***النكس*** لدى 4 أطفال بنسبة 14% جميعهم أنهوا العلاج الكيماوي CADO.

2-7-1- المشعرات الورمية والاستجابة للعلاج الكيماوي:

بيّنت دراسة قيم المشعرات الورمية وفقًا الاستجابة للخطة العلاجية السابقة كما يلي:

- تراجع متوسط قيم **ESR** خلال تطبيق العلاج الكيماوي بشكل ضئيل إذ لم توجد فروق احصائية في متوسط قيم ESR وفقًا للاستجابة للعلاج كما يوضح الجدول (2-12).

الجدول (2-12): يبين متوسط قيم ESR وفقاً الاستجابة للخطة العلاجية

متوسط قيم ESR	الاستجابة للعلاج				P-Value
	شفاء	وفاة	نكس	عدم استجابة	
التشخيص	23	35	46	48	+0.6
انتهاء VP16/Carboplatin	10	20	25	44	+0.6
انتهاء CADO	5	-	36	40	+0.6

+Mann-Whitney Test

- تراجع متوسط قيم **LDH** خلال تطبيق العلاج الكيماوي كما وجدت فروق احصائية في متوسط قيم LDH وفقًا للاستجابة للعلاج إذ بلغ أعلى متوسط قيم LDH لدى الأطفال الذين حدث لديهم عدم استجابة كما يوضح الجدول (2-13).
-

الجدول (2-13): يبين متوسط قيم LDH وفقًا الاستجابة للخطة العلاجية

متوسط قيم LDH	الاستجابة للعلاج				P-Value
	شفاء	وفاة	1. نكس	عدم استجابة	
التشخيص	578	796	810	891	+*0.001*
انتهاء VP16/Carboplatin	277	390	580	637	+*0.001*
انتهاء CADO	180	-	410	487	+*0.001*

+Mann-Whitney Test

- تراجع متوسط قيم **NSE** خلال تطبيق العلاج الكيماوي كما وجدت فروق احصائية في متوسط قيم NSE وفقًا للاستجابة للعلاج كما يوضح الجدول (2-14).

الجدول (2-14): يبين متوسط قيم NSE وفقًا الاستجابة للخطة العلاجية

متوسط قيم NSE	الاستجابة للعلاج				P-Value
	شفاء	وفاة	نكس	عدم استجابة	
التشخيص	50	143	265	90	+*0.001*
انتهاء VP16/Carboplatin	45	46	50	57	+0.4
انتهاء CADO	8	-	249	59	+*0.001*

+Mann-Whitney Test

2-7-2- الوفاة

بيّنت الدراسة أن زمن حدوث الوفاة لدى الأطفال وفقًا لما يلي:

بعد الانتهاء من تطبيق **حلقتين من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin** لدى 6 أطفال

بعد الانتهاء من تطبيق **حلقتين من العلاج الكيماوي CADO** لدى 5 أطفال

بيّنت الدراسة أن الوفاة حدثت للعديد من الأسباب منها تثبط نقوي وانتان دم وDIC(التخثر المنتشر داخل الأوعية) لدى 8 أطفال وقصور أعضاء متعدد تالي للعلاج الكيماوي لدى طفلين وقصور تنفسي لدى طفل واحد كما يوضح الجدول (2-15)

الجدول (2-15): يبين أسباب الوفاة وعدد المرضى

	العدد	النسبة المئوية
تثبط نقوي وانتان دم وDIC	8	73
قصور أعضاء متعدد تالي للعلاج الكيماوي	2	18
ذات رئة وقصور تنفسي	1	9

2-8- الفترة الخالية من الاختلاطات EFS والبقيا الكلية OS

تراوحت الفترة الخالية من الاختلاطات EFS من سنة إلى 5 سنوات من بدء العلاج بمتوسط 2.9±1.5 سنة إذ بلغ معدل EFS 5 سنوات 31%.

تراوح زمن الوفاة من 2 سنة إلى 5 سنوات اعتبارًا من تشخيص الورم الأرومي العصبي بمتوسط 4±1.1 سنة إذ بلغ معدل البقيا OS 5 سنوات 62%.

الجدول (2-16): العوامل المؤثرة على أرجحية EFS وOS

	EFS		OS	
	OR	P-Value	OR	P-Value
العمر	***10***	***ß0.01***	***10***	***ß0.01***
ESR	-	ß0.3	-	ß0.3
LDH	***20***	***ß0.01***	***20***	***ß0.01***
NSE	-	ß0.07	-	ß0.07
VMA	***18***	***ß0.01***	***18***	***ß0.01***

ß Biniary Logistic Regression

2-8-1- العوامل الإنذارية المؤثرة على الفترة الخالية من الاختلاطات EFS

2-8-1-1- علاقة العمر وEFS

وجد اختلاف احصائي هام في معدل EFS وفقاً **للعمر عند التشخيص** فإذ بلغت أعلى نسبة للأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات في الفئة العمرية أقل من شهرين بينما بلغت أعلى نسبة للأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات في الفئة العمرية بين عمر الشهرين و6 أشهر بدلالة P-Value ≤ 0.05 كما يوضح الجدول (2-17)

الجدول (2-17): يبين معدل EFS وفقاً للعمر عند التشخيص

	حدثت الاختلاط		لم تحدث الاختلاط		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
أقل من شهرين n°=8	**8**	**40**	0	0	*0.04
شهرين- 6 أشهر n°=14	7	35	**7**	**78**	
6 أشهر- 12 شهر n°=7	5	25	2	22	
المجموع	20	100	9	100	-

*Chi-Square Test

2-8-1-1- علاقة المشعرات الورمية عند التشخيص وEFS

وجد اختلاف احصائي هام في معدل EFS وفقاً **لمتوسط المشعرات الورمية عند التشخيص** إذ بلغ متوسط LDH لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات 832±50 وحدة دولية/ل أعلى من متوسط LDH لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات كما بلغ متوسط VMA لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات 250±50 وحدة دولية/ل أعلى من متوسط VMA لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات بدلالة P-Value ≤ 0.05 كما يوضح الجدول (2-18)

لم يوجد اختلاف احصائي هام في معدل EFS وفقاً لمتوسط ESR وNSE عند التشخيص بدلالة P-Value > 0.05 كما يوضح الجدول (2-18)

الجدول (2-18): يبين معدل EFS وفقاً لمتوسط المشعرات الورمية عند التشخيص

	حدثت الاختلاط n°=20		لم تحدث الاختلاط n°=9		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ESR	43	19	23	16.6	+0.06
LDH	**832**	**50**	**578**	**33**	**+0.04**
NSE	166	97	50	47	+0.06
VMA	**250**	**43**	**90**	**21**	**+0.03**

+Mann-Whitney Test

2-8-1-2- علاقة المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin و EFS

وجد اختلاف احصائي هام في معدل EFS وفقاً **لمتوسط المشعرات الورمية بعد انتهاء العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin** إذ بلغ متوسط LDH لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات 58±535 وحدة دولية/ل أعلى من متوسط LDH لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات بدلالة P-Value ≤ 0.05 كما يوضح الجدول (2-19)

لم يوجد اختلاف احصائي هام في معدل EFS وفقاً لمتوسط ESR وNSE بعد انتهاء العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin بدلالة P-Value > 0.05 كما يوضح الجدول (2-19)

الجدول (2-19): يبين معدل EFS وفقاً لمتوسط المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin

	حدثت الاختلاط n°=20		لم تحدث الاختلاط n°=9		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ESR	23	12	10	9	+0.06
LDH	**535**	**58**	**277**	**34**	**+0.001**
NSE	51	14	45	16	+0.06
VMA	-	-	-	-	-

+Mann-Whitney Test

2-8-1-3- علاقة المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO وEFS

وجد اختلاف احصائي هام في معدل EFS وفقاً **لمتوسط المشعرات الورمية بعد انتهاء الكيماوي CADO** إذ بلغ متوسط LDH لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات 450±38 وحدة دولية/ل ومتوسط ESR 38±2 ومتوسط NSE 155±90 نانوغرام/مل أعلى من الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات بدلالة P-Value ≤ 0.05 كما يوضح الجدول (2-20).

الجدول (2-20): يبين معدل EFS وفقاً لمتوسط المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO

	حدثت الاختلاط n°=20		لم تحدث الاختلاط n°=9		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ESR	38	2	5	3	+0.04
LDH	450	38	180	33	+0.03
NSE	155	90	8	2	+0.001
VMA	-	-	-	-	-

+Mann-Whitney Test

2-8-1- العوامل الإنذارية المؤثرة على البقيا الكلية OS

2-8-1-1- علاقة العمر وOS

وجد اختلاف احصائي هام في معدل **OS** وفقاً **للعمر عند التشخيص** فإذ بلغت أعلى نسبة للأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة في الفئة العمرية أقل من شهرين بينما بلغت أعلى نسبة للأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة في الفئة العمرية بين عمر الشهرين و6 أشهر بدلالة P-Value ≤ 0.05 كما يوضح الجدول (2-21).

الجدول (2-21): يبين معدل OS وفقاً للعمر عند التشخيص

	حدثت الوفاة n°=11		لم تحدث الوفاة n°=18		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
أقل من شهرين n°=8	**6**	**55**	2	11	*0.03
شهرين- 6 أشهر n°=14	3	27	**11**	**61**	
6 أشهر- 12 شهر n°=7	2	18	5	28	
المجموع	11	100	18	100	-

*Chi-Square Test

2-8-1-2- علاقة المشعرات الورمية عند التشخيص وOS

وجد اختلاف احصائي هام في معدل OS وفقاً **لمتوسط المشعرات الورمية عند التشخيص** إذ بلغ متوسط LDH لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة 876±39 وحدة دولية/ل أعلى من متوسط LDH لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة كما بلغ متوسط VMA لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة 307±25 وحدة دولية/ل أعلى من متوسط VMA لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة بدلالة P-Value ≤ 0.05 كما يوضح الجدول (2-22)

لم يوجد اختلاف احصائي هام في معدل OS وفقاً لمتوسط ESR وNSE عند التشخيص بدلالة P-Value > 0.05 كما يوضح الجدول (2-22).

الجدول (2-22): يبين معدل OS وفقاً لمتوسط المشعرات الورمية عند التشخيص

	حدثت الوفاة n°=11		لم تحدث الوفاة n°=18		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ESR	35	9	39	8	+0.6
LDH	**796**	**39**	**733**	**33**	**+0.05**
NSE	143	73	135	45	+0.7
VMA	**307**	**25**	**193**	**12**	**+0.02**

+Mann-Whitney Test

2-8-1-3- علاقة المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin و OS

وجد اختلاف احصائي هام في معدل OS وفقاً **لمتوسط المشعرات الورمية بعد انتهاء العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin** إذ بلغ متوسط LDH لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة 390±39 وحدة دولية/ل أعلى من متوسط LDH لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة بدلالة P-Value ≤ 0.05 كما يوضح الجدول (2-23).

لم يوجد اختلاف احصائي هام في معدل OS وفقاً لمتوسط ESR وNSE بعد انتهاء العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin بدلالة P-Value > 0.05 كما يوضح الجدول (2-23).

الجدول (2-23): يبين معدل OS وفقاً لمتوسط المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي VP16/Carboplatin

P-Value	لم تحدث الوفاة n°=18		حدثت الوفاة n°=11		
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
+0.7	10	26	13	20	ESR
+0.04	**64**	**298**	**39**	**390**	**LDH**
+0.6	18	50	14	46	NSE
-	-	-	-	-	VMA

+Mann-Whitney Test

2-8-1-4- علاقة المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO وOS

تعذر إجراء مقارنة إحصائية في معدل OS وفقاً **لمتوسط المشعرات الورمية بعد انتهاء الكيماوي CADO** نظرًا لحدوث الوفاة لدى الأطفال قبل إعادة التقييم المخبري كما يوضح الجدول (2-24).

الجدول (2-24): يبين معدل OS وفقاً لمتوسط المشعرات الورمية بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي CADO

لم تحدث الوفاة n°=18	لم تحدث الوفاة n°=18		حدثت الوفاة n°=11		
	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	
-	**10**	**38**	-	-	**ESR**
-	**35**	**193**	-	-	**LDH**
-	**3**	**7**	-	-	**NSE**
-	-	-	-	-	**VMA**

+Mann-Whitney Test

الـفـصـل الـثـالـث

الـمـنـاقـشـة

3-1- السمات العامة للعينة:

تتميز المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي بسير سريري مميز مع معدل تراجع عفوي مرتفع إلا المرضى الصغار جدًا معرضون لخطر التقدم المبكر والسريع لنقائل الكبد مما يتسبب في الضغط على الأعضاء المجاورة بشكل مهدد للحياة.

تعتبر المرحلة الرابعة من الورم الأرومي العصبي شائعة لدى الرضع إذ أظهرت دراستنا أن عدد الأطفال الذين راجعوا مشفانا في الفترة الممتدة بين 2008/1/1 و2018/1/1 لشعبة أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق بتشخيص الورم الأرومي العصبي 250 طفلًا منهم 29 طفلًا مصابًا بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي. بلغ معدل الحدوث 3 مرضى خلال العام الواحد ونسبة الانتشار 11% من مجمل مرضى الورم الأرومي العصبي حيث بلغ أعلى معدل حدوث في أعوام 2008 و2011 و2012 .

أظهرت دراستنا أن عدد الأطفال الذين أعمارهم أقل من شهرين 8 أطفال بنسبة 28% في حين بلغ عدد الأطفال الذين أعمارهم بين شهرين و6 أشهر 14 طفلًا بنسبة 48% وعدد الأطفال الذين أعمارهم من 6 أشهر و12 شهر 7 أطفال بنسبة 24% إذ تراوح عمر المرضى بين شهر إلى 10 أشهر بمتوسط 4.9±2.5 شهر مع أرجحية أعلى لإصابة الذكور بنسبة 1/1.6.

أظهر النتائج السريرية شيوع الضخامات الحشوية إذ بلغ عدد الأطفال الذين لديهم ضخامة كبدية 9 أطفال بنسبة 31% وعدد الأطفال الذين لديهم ضخامة طحالية 5 أطفال بنسبة 17%.

أظهرت النتائج المخبرية ارتفاع في تعداد الكريات لدى 20 طفلاً وارتفاع قيم LDH لدى 24 طفلًا بنسبة 83% وارتفاع NSE وVMA لدى جميع المرضى.

أظهرت نتائج العلاج حدوث الشفاء بعد استكمال الخطة العلاجية لدى 9 طفلًا بنسبة 31% والوفاة لدى 11 طفلًا بنسبة 38% والنكس لدى 4 أطفال بنسبة 14% وعدم الاستجابة لدى 5 أطفال بنسبة 17%. نلاحظ أن الوفاة حدثت بعد إنهاء تطبيق انتهاء VP16/Carboplatin وبعد تطبيق حلقتين من CADO. تعددت أسباب الوفاة إذ بلغ عدد الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة بسبب تثبط تعداد المعدلات وانتان الدم 8 أطفال بنسبة 73% فسرنا ذلك بعدم وجود قسم

خاص لعزل مرضى الأورام المعرضين بشكل متكرر لحمى نقص العدلات الناتج عن التثبط النقوي بسبب تطبيق العلاج الكيميائي وتواجد الأطفال ضمن شعبة أمراض الدم واختلاطهم مع العديد من الأطفال وبالتالي تعرضهم للانتانات المشفوية.

على الرغم من ارتفاع معدل البقيا لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي إلا أن يجب تحديد المشعرات الإنذارية كموجودات التشريح المرضي وتضاعف مورثة MYCN من أجل تصنيف مرضى المرحلة الرابعة الخاصة ضمن مجموعات الخطورة المناسبة وبالتالي تطبيق الخطة العلاجية المناسبة لكل مريض مما يحسن معدل البقيا ونوعية الحياة لدى المرضى.

نظرًا لعدم لصعوبة اعتماد التصنيف العالمي في تصنيف الخطورة يخضع جميع المرضى المحققين المعايير السريرية والشعاعية للمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي للخطة العلاجية في مشفى الأطفال مما دفعنا إلى الاعتماد على المشعرات الورمية التي تُجرى بشكل روتيني عند تشخيص الورم الأرومي العصبي وبشكل خاص **VMA** و**LDH** و**NSE** و**ESR** إضافة لعمر المرضى من أجل دراسة تأثيرها على معدل البقيا وتحديد الإنذار.

تراوحت الفترة الخالية من الاختلاطات EFS من سنة إلى 5 سنوات من بدء العلاج بمتوسط 1.5±2.9 سنة إذ بلغ معدل EFS 5 سنوات 31%. تراوح زمن الوفاة من 2 سنة إلى 5 سنوات اعتبارًا من تشخيص الورم الأرومي العصبي بمتوسط 1.1±4 سنة إذ بلغ معدل البقيا OS 5 سنوات 62%. أظهرت النتائج المخبرية تأثير العمر و**LDH** و**VMA** على أرجحية EFS و OSإذ ارتفاع معدل حدوث الاختلاطات وكذلك معدل حدوث الوفاة لدى الأطفال الذين أعمارهم أقل من شهرين كما ارتفع متوسط **LDH** ومتوسط **VMA عند التشخيص** لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات والوفاة.

أظهر إعادة التقييم ومتابعة المرضى خلال تطبيق العلاج الكيماوي تراجع في قيم المشعرات الورمية مع عودة ارتفاعها في التقييم بعد انهاء العلاج الكيماوي CADO فسرنا ذلك بحدوث النكس إضافة لعدم الاستجابة للخطة العلاجية.

أثبتت دراستنا وجود علاقة بين العمر الأصغر من شهرين وارتفاع قيم LDH وVMA عند التشخيص مع إنذار غير مفضل بدليل انخفاض معدل EFS وOS بينما تفيد قيم NSE وESR في مراقبة الاستجابة للعلاج وحدوث النكس.

3-2- مقارنة الدراسة مع الدراسات المرجعية:

3-2-1- المقارنة مع دراسة جامعة فودان الصينية:

دراسة العوامل الإنذارية لدى الأطفال المصابين بالمرحلة الخاصة من الورم الأرومي العصبي: تقرير مركز واحد؛ دراسة سريرية وصفية تحليلية ؛ 2019

للباحثين زيوبين وانغ، هوغكينغ سان، كاي لي، واي ياو، كوريان ونغ وزملاؤهم.

قسم جراحة الأطفال وقسم الأطفال وقسم التشريح المرضي في جامعة فودان، شنغهاي، الصين.

كان الهدف من هذه الدراسة توثيق المشعرات السريرية والانذار لدى مرضى الورم الأرومي العصبي المرحلة الخاصة في الصين. اختير 28 طفل مشخص بالورم الأرومي العصبي المرحلة الخاصة في الفترة الزمنية الممتدة من 2008 إلى 2018. شملت متغيرات الدراسة المرحلة السريرية للورم وموجودات العمل الجراحي والمتابعة بعد العمل الجراحي وOS والنكس. يوضح الجدول (3-1) الخصائص الرئيسة للأفراد المشاركين في الدراسة ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الجدول (3-1): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الخصائص		دراستنا n°=29	الجامعة الصينية n°=28
الجنس	الذكور	(%62) 18	**(%71) 20**
	الإناث	**(%38) 11**	(%29) 8
التوضع	الغدة الكظرية اليمنى	(%72) 21	(%50) 14
	الغدة الكظرية اليسرى	(%18) 5	**(%39) 11**
	المنصف	-	**(%10) 3**
النقائل	الكبد	(%18) 5	**18**
	الجلد	-	**9**
	نقي العظم	(%65) 19	**5**
التظاهرات السريرية	الآفات الجلدية	-	**(%32) 9**
	كتلة بطنية	**(%100) 29**	(%28) 8
	بطن حاد	-	**(%18) 5**

الجدول (3-2): النتائج المخبرية للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

	دراستنا n°=29		الجامعة الصينية n°=28	
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري
LDH	750	350	542	330
NSE	200	80	125	123

بلغ معدل EFS 5 سنوات 84% في الدراسة الصينية بمعدل أعلى من دراستنا 31% كما بلغ معدل OS 5 سنوات في الدراسة الصينية 80% بمعدل أعلى من دراستنا 62% كما يوضح الجدول (3-3).

الجدول (3-3): EFS و OS 5 سنوات للمشاركين في دراسة جامعة فودان الصينية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

	دراستنا n°=29	الجامعة الصينية n°=28
EFS 5 سنوات	%31	***%84***
OS 5 سنوات	%62	***%80***

ارتبطت نسبة الوفيات في الدراسة الصينية مع متلازمة الحيز البطني وحساسية الورم للعلاج الكيميائي في حين لم تعتبر العوامل التالية من المشعرات الإنذارية كالنقائل الكبدية والجلدية ونقي العظم والاستئصال التام للورم والتشخيص الباكر والعمر الأصغر من شهرين بينما ارتبطت نسبة الوفيات في دراستنا مع العمر والقيم المرتفعة لـLDH و VMA.

3-2-2- دراسة الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال

علاج المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي تقرير 10 سنوات من خبرة الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال؛ دراسة سريرية وصفية مقطع مستعرض؛ 2013

للباحثين شلايمر، وروبي، وهارتمان، وبيرجيرون، وشاستجر وزملاؤهم.

قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال في الجمعية الفرنسية لأورام الأطفال، فرنسا.

كان الهدف من هذه الدراسة تقويم مشعرات السريرية والحيوية والانذار لدى مرضى المرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي خلال عقد من الزمان. اختير 94 طفل مشخص بالمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي في الفترة الزمنية الممتدة من 1990 إلى 2000. شملت متغيرات الدراسة طرق العلاج المختلفة كتشعيع الكبد والعلاج الكيميائي باستخدام خطة سيكلوفوسفاميد- فينكريستين وخطة كاربوبلاتين- ايتوبوسيد. يوضح الجدول (3-4) الخصائص الرئيسة للأفراد المشاركين في الدراسة ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الجدول (3-4): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة الجمعية الفرنسية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الخصائص		دراستنا n°=29	الجمعية الفرنسية n°=94
الجنس	الذكور	(%62) 18	**(%53) 50**
	الإناث	**(%38) 11**	(%47) 44
التوضع	الغدة الكظرية اليمنى	(%72) 21	(%32) 30
	الغدة الكظرية اليسرى	(%18) 5	**(%39) 37**
	المنصف	-	**(%4) 4**
	العنق	-	**(%2) 2**
	غير معروف	-	**(%5) 5**
النقائل	الكبد	(%18) 5	**87**
	الجلد	-	**16**
	نقي العظم	(%65) 19	**27**

من خلال المقارنة مع دراستنا لُحظ أن بلغ معدل OS 5 سنوات 88% في الدراسة الفرنسية أعلى من دراستنا 31% كما يوضح الجدول (3-5).

الجدول (3-5): EFS و OS 5 سنوات للمشاركين في دراسة جامعة الجمعية الفرنسية ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

	دراستنا n°=29	الجمعية الفرنسية n°=94
EFS 5 سنوات	%31	لم يذكر
OS 5 سنوات	%62	%88

ارتبط في الدراسة الفرنسية كل مما يلي قيم NSE أكبر من 100 نانومول/مل وقيم فريتين أكبر من 280 نانوغرام/مل وقيم دوبامين البول أكبر من 2500 نانومول/ملمول وتضاعف MYCN وحذف الصبغي 1p مع معدل بقيا وإنذار أسوء بينما في دراستنا لم تؤثر قيم NSE في الإنذار في حين لم نتمكن من استكمال المقارنة لعدم اجراء فريتين ودوبامين البول و MYCN في دراستنا. كما أثبتت الدراسة الفرنسية أن العلاج الهجومي بالجرعات العالية من كاربوبلاتين- ايتوبوسيد ترافقت مع إنذار أفضل أما في دراستنا ارتبط معدل بقيا مع القيم المرتفعة لـLDH و VMA.

الفصل الرابع
الاستنتاجات والتوصيات

4-1- الإستنتاج:

أثبتت دراستنا وجود علاقة بين العمر الأصغر من شهرين وارتفاع قيم LDH وVMA عند التشخيص مع إنذار غير مفضل بدليل انخفاض معدل EFS وOS بينما تفيد قيم NSE وESR في مراقبة الاستجابة للعلاج وحدوث النكس.

4-2- صعوبات البحث:

تنوعت الصعوبات التي واجهت الدراسة بسبب الحاجة لاعتماد مخبر واحد لضمان عدم وجود أخطاء في القياس وبالتالي انحياز أقل في الدراسة ووجود طرق معيارية قياسية لإجراء بعض التحاليل والعجز عن إجراء الاختبارات الجينية والوراثية الضرورية لاستكمال الدراسة نظرًا للتكاليف المادية الكبيرة، بالإضافة لصعوبة المتابعة في بعض الحالات.

4-3- التوصيات والمقترحات:

- **على مستوى مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق:**

1. ضرورة إجراء قسم عزل خاص بمرضى الدمويات لتقليل نسبة الانتانات المشفوية.
2. ضرورة إجراء LDH وVMA لمعرفة المرضى عاليي الخطورة ومتابعتهم بشكل وثيق.
3. ضرورة إجراء الدراسات الخلوية والوراثية كتضاعف مورثة MYCN لتحديد المرضى عاليي الخطورة وبالتالي تطبيق الخطط العلاجية المناسبة لكل مريض
4. ضرورة وجود أرشيف الكتروني يسهل الحصول على المعلومات.
5. ضرورة تدريب الكادر التمريضي على تطبيق البروتوكولات العلاجية المختلفة.
6. ضرورة تأمين البيئة التحتية وتوافر كامل المستلزمات لتقديم الدعم والعناية خلال فترة العلاج.

- **على مستوى المجتمع:**

1. إقامة دورات توعية لأهل الأطفال المصابين بالورم الأرومي العصبي مع التأكيد على مراجعة أقرب مركز طبي عند ملاحظة أي عرض حيث يساهم ذلك في التشخيص والعلاج أبكر ما يمكن مما يُحسّن من إنذار المرض و نسبة البقيا.
2. إقامة دورات توعية لأهل الأطفال المصابين بالورم الأرومي العصبي حول إجراءات الوقاية من الانتانات كالنظافة الشخصية واستخدام الكمامات الطبية والاعتناء بالنخور السنية لتجنب الإصابة بانتان الدم.

- **على مستوى البحث العلمي:**

1. إجراء دراسات تشمل الاختبارات الجينية مثل تضاعف مورثة MYCN.
2. إجراء دراسات ماسحة تشمل أكثر من مركز طبي للحصول على معلومات أكبر تفيد في الوصول إلى توصيات موحدة بين المراكز المتعددة.

4-4- موجز:

ألّقت هذه الدراسة الضوء على خصائص السريرية والمخبرية والعوامل الإنذارية للمرحلة الرابعة الخاصة من الورم الأرومي العصبي إضافة إلى الاستجابة على الخطة العلاجية المتبعة في مشفى الأطفال كما أثبتت وجود علاقة بين العمر الأصغر من شهرين وارتفاع قيم LDH وVMA عند التشخيص مع إنذار غير مفضل بدليل انخفاض معدل EFS وOS بينما تفيد قيم NSE وESR في مراقبة الاستجابة للعلاج وحدوث النكس، إضافة إلى التأكيد على ضرورة الوقاية من الانتانات المشفوية لتحسن معدل البقيا ونوعية الحياة لدى المرضى، مما يقلل من العبء الاقتصادي من حيث انخفاض المِراضة والوفيات وتحقيق نمو متوازن، وذلك عبر تضافر الجهود المبذولة من قبل الكادر الطبي والأهل لتقديم العناية المثلى لهؤلاء المرضى.

الاختصارات

الاختصار	المصطلح الإنكليزي	المصطلح العربي
ACS	Abdominal Compartment Syndrome	**متلازمة الحيز البطني**
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase	**كيناز سرطان الغدد المفاوية المتحولة**
EFS	Event Free Survival	**الفترة الخالية من الاختلاطات**
HVA	Homovanilic Acid	**حمض الهوموفانيليك**
INRG	The International Neuroblastoma Risk Group	**التصنيف العالمي للورم الأرومي العصبي حسب الإنذار**
LDH	Lactate Dehydrogenase	**نازعة الهيدروجين اللبنية**
MIBG	Meta-IodoBenzylGuanidine	**تقنية التفريس الومضاني الموجهة**
NSE	Neuron-Specific Enolase	**إينولاز الخلايا العصبية محددة**
OS	Overall Survival	**البقيا الكلية**
VMA	Vanillylmandelic Acid	**حمض الفينيل فانيليك**

المصطلحات

المصطلح الإنكليزي	المصطلح العربي
DNA Index	منسب DNA
Etoposide	ايتوبوسيد
Carboplatin	كاربوبلاتين
Cyclophosphamide	سيكلوفوسفاميد
Doxorubicin	دوكسوروبيسين
Ganglioneuroblastoma	الورم الأرومي العقدي العصبي
Ganglioneuroma	الورم العقدي العصبي السليم
Homovanillic Acid	حمض الهوموفانيلك
Neuroblastoma	الورم الأرومي العصبي
Vincristine	فينكريستين

الجداول

الجدول (1): القيم الطبيعية لـVMA جمع بول 24 ساعة مقدرًا بـ مغ/كغ/بول 24 ساعة.[15]

العمر	VMA
0-3 أشهر	5-37
3-12 شهر	8.4-43
1-2 سنة	7.9-23

الجدول(2): القيم الطبيعية لـLDH مقدرًا بـ وحدة/ل.[16]

العمر	LDH
يوم-14 يوم	309-1222
15 يوم-السنة	163-452
سنة-10 سنوات	192-321

الجدول(3): القيم الطبيعية لـNSE مقدرًا بـ نانوغرام/مل. [16]

العمر	NSE
الأطفال	7.5-12

الجدول(4): القيم الطبيعية لـGPT مقدرًا بـ وحدة/ل.[16]

العمر	GPT
الأطفال	13-45

الجدول(5): القيم الطبيعية لـP مقدرًا بـ ملغ/دل.[16]

العمر	P
حديث الولادة	4.5-9
10 أيام- 24 شهر	4.5-7

الجدول(6): القيم الطبيعية لـUA مقدرًا بـ ملغ/دل.[16]

العمر	UA
حديث الولادة- 2سنة	2.4-6.4

المراجع

1. Daniels JL, Olshan AF, Teschkle K, Hertz-Picciotto I, Savitz DA, Blatt J, Bondy ML, Neglia JP, Pollock BH, Cohn SL, Look AT, Seeger RC, Castleberry RP. Residential pesticide exposur and the risk of neurobalstoma. Epidemiology, 2001:20-27.

2. Buck GM, Michalek AM, Chen CJ, Nasca PC, Baptiste MS. Perinatal factors and risks of neuroblastoma. Pediatric Perinat Epidemiol, 2001:47-53.

3. Brodeur GM, Green AA, Hayes FA et al. Cytogenic festures of human noeuroblastomas and cell lines, 1981: 4678-4686.

4. Brodeur GM, Pritchard J, Berthhold F, et al: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 11(8):1466-1477,2015.

5. Brodeur GM, Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma, 2003: 203-216..

6. Zuopeng W, Hongqiang S, Kai L, Wei Y, Kuiran D, YangYang M, Shan Z. Prognostic Factor Analysis of Stage 4S Neuroblastoma in Infant Patients: A Single Center Study.

7. Tuchman M, Moriss CI, Ramnaraine ML, et al. Value of urinary homovanillic acid and vanillylmandelic acid levels in the diagnosis and management of patients with neuroblastoma: comparison with 24-hour urine collections. Pediatrics 1985;75:324..

8. Colantonio DA, Kyriakopoulou, Chan MK, et al: Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. Clin Chem 58:854–868, 2012.

9. Monsaingeon M, Perel Y, Simonet G, et al. Comparative values of catecholamine sans metabolites for the diagnosis of neuroblastoma, 2003:396-402..

10. Kushner Bh: Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. J Nucl Med 45(7):1172–1188, 2004.

11. Kushner Bh: Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. J Nucl Med 45(7):1172–1188, 2004

12. Kellenberger CJ, Epelman M, Miller SF, et al: Fast STIR wholebody MR imaging in children. Radiographics 24(5):1317–1330,2004

13. Shulkin Bl, Shapiro B: Current concepts on the diagnostic use of MIBg in children. J Nucl Med 39(4):679–688, 1998

14. Shimida H, Ambros IM, Hata JI, JoshiVV, Roald B. The International Neuroblastoma Pathology Classification (Shimida System), 1999:364-372

15.. Evans Ae, Silber JH, Shpilsky A, et al: Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. J Clin Oncol 14(9):2504–2510,1996.

16. Katzenstein H, Bowman LC, Brodeur GM, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1998;16:2007–2017.

17. Evans Ae, Silber JH, Shpilsky A, et al: Successful management of low-stage neuroblastoma without adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1982 through 1992, in a single institution. J Clin Oncol 14(9):2504–2510,1996.

18. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al: Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. N Engl J Med 363(14):1313–1323, 2010.

19. Valteau-Couanet D, Michon J, Boneu A, et al: Results of induction chemotherapy in children older than 1 year with a stage 4 neuroblastoma treated with the NB 97 French Society of Pediatric Oncology (SFOP) protocol. J Clin Oncol 23(3):532–540,2005.

20.. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al: Treatment of highrisk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med 341(16):1165–1173, 1999.

21. Cohn SL, Moss TJ, Hoover M, et al: Treatment of poor-risk neuroblastoma patients with high-dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell rescue. Bone Marrow Transplant 20(7):543–551, 1997.

22. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th edition; JB Lippincott Company; Philadelphia, PA: 2006:933-970.

23. August CS, Serota FT, Koch PA, et al. Treatment of advanced neuroblastoma with supralethal chemotherapy, radiation and allogenic or autologous marro reconstitution. J Clin Oncol 1984;2:609-616.

24. Zuopeng Wang, Hongqiang et al. Prognostic Factor Analysis of Stage 4S Neuroblastoma in Infant Patients:AsingleCenterStudy.2019

25. G Schleiermacher, H Rubie, O Hartmann, C Bergeron, P Chastagner, F Mechinaud, J Michon. Treatment of stage 4s neuroblastoma – report of 10 years'experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP).

Abstract

Background: Neuroblastomas is the most common solid tumor in children that rise from the neural crust cells. Neuroblastoma 4S is a unique category of metastatic disease in infants with a favorable outlook.

Objective: The purpose of this study was to analise patients characteristics and to clarify the prognostic factors of patients with stage 4S neuroblastoma.

Materials and Methods: A retrospective cohort study was conducted on 29 newly diagnosed neuroblastoma 4S cases in the oncology department at Children's Hospital of Damascus University from 2008 to 2018. Risk factors included patients characteristics, type of chemotherapy, 5 years survival rate and overall survival rate.

Results: The age of patients ranged from one month to 10 months on average 4.9±2.5 months, male/female ratio was 1.6/1, 8 patients were younger than 2 months,14 patients between 2-6 months and 7 patients between 6-12 months. All patients received VP16/Carboplatin, then 14 patients received CADO, then 5 patient received St.Jude and 4 patients received ICE. EFS ranged from 1 to 6 years mean 2.9±1.5 years, EFS 5 years 31%. OS ranged from 2 to 5 years mean 4±1.1 years, OS 5 years 62%. Age younger than 2 months, LDH and VMA were associated with the mortality of stage 4S neuroblastoma, NSE and ESR were important in monitoring response to chemotherapy and relapse.

Conclusion: Age ypunger than 2 months, LDH and VMA were highly important factors that had an association with the prognosis of stage 4S neuroblastoma.

Key words: Neuroblastoma Stage 4S, Prognostic factors, EFS, OS.

Syrian Arab Republic
Ministry of High Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pediatrics

Neuroblastoma Stage IV-Special (Clinical and Laboratory Manifestations - Prevalence - Prognostic Factor - Management - Survival Rate).

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Specialized Higher Studies Certificate in Pediatrics

By: Dr. Sajidah Abdulkarim AL-Hamdan

Supervisor
PhD. M.D. Maged Kheder
Faculty of Medicine
Damascus University

Head Department
PhD. M.D. Samir Bakle
Faculty of Medicine
Damascus University

Damascus 2024