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

دراسة العوامل الإنذاريّة في الغرن العضليّ المُخطَّط عند الأطفال في مشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق

Study of prognostic factors of pediatric Rhabdomyosarcoma in Children Hospital of Damascus

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

رئيس قسم الأطفال
أ.د .سمير سرور

إشراف
أ.د .عثمان حمدان

إعداد
د . أسامة أحمد عبد الواحد

عام 2016 ميلاديّ – 1437 هجريّ

الفهرس

القسم النظري ـــ 1
مقدمة 2
الحدوث و الوبائيات.. 3
السببيات.. 4
التشريح المرضي 5
الدراسة الجزيئية الوراثية... 10
التظاهرات السريرية.. 11
التشخيص... 15
التشخيص التفريقي.. 17
التصنيف المرحلي.. 18
العوامل الإنذارية 20
العلاج... 23
النكس 33

الدراسة العمليةـــ 35
هدف الدراسة.. 36
مكان وزمان الدراسة.. 36
تصميم الدراسة 36
مجموعة الدراسة... 37
طريقة الدراسة 37
النتائج... 38
المناقشة 53
الإستنتاج 57
التوصيات 58

المراجع ـــ 62

القسم النظري

مُقــدّمة

تضمّ أغران الأنسجة الرّخوة مجموعة من الأورام الّتي تنشأ من الخلايا الميزانشيميّة البدئيّة. قد تنشأ هذه الأورام في أماكن تشريحيّة متعدّدة، وتشكّل هذه الأغران مجتمعة حوالي (7%) من الخباثات عند الأطفال. ينشأ الغرن العضليّ المُخطَّط على حساب خلايا ميزانشيميّة والّتي من المُفترض أن تتمايز إلى نسيج عضليّ مُخطَّط ، ولكن قد ينشأ هذا الورم في أنسجة لا تحوي عضلات مُخطَّطة مثل المثانة والقناة الصفراويّة. يُعتَبر الغرن العضليّ المُخطَّط أشيع أغران الأنسجة الرّخوة، ولكن يوجد إختلاف هامّ في المعالجة يميّزه عن بقيّة أغران الأنسجة الرّخوة، ويمكن القول بأنّ الغرن العضليّ المُخطَّط من أكثر أغران الأنسجة الرّخوة خباثةً والّذي يصيب الأطفال والمراهقين بشكل أساسيّ. [1]

كان أقلّ من ثلث الأطفال الّذين شخِّص لهم الغرن العضليّ المُخطَّط حتى عام 1960 يبقون على قيد الحياة. أُجرِيت العديد من الدّراسات العالميّة الكبيرة منذ عام 1970 ووُضِعت طرق علاجيّة جديدة تضمّنت مجموعة من الأدوية الكيماويّة مع العلاج الجراحيّ والتشعيعيّ، وقد أدّى ذلك إلى تحسّن ملحوظ ومتسارع في مُعدَّلات البقيا على قيد الحياة . على سبيل المثال؛ تحسّنت البقيا إلى (55%) في دراسة IRS (الأولى) و (71%) في دراسة IRS (الرابعة) ، قد يعود تحسّن النّتائج إلى تحسّن التّقييم المرحليّ وتحديد العوامل الإنذاريّة ومجموعات الخطورة وتحسّن السّيطرة الموضعيّة والجهازيّة على الورم. [2]

حالياً تركّز معظم الأبحاث الحديثة على فهم الأساس البيولوجيّ لهذا الورم وتطوير طرق علاجيّة جديدة مثل المعالجة المناعيّة النوعيّة والمعالجة الهدفيّة والّتي أظهرت نتائج واعدة في تحسين نسبة الإستجابة العلاجيّة ومُعدَّلات البقيا على قيد الحياة. [1,3]

الحدوث والوبائيّات (Incidence and Epidemiology)

يُعتبر الغرن العضليّ المُخطَّط أشيع غرن نسيج رخو عند الأطفال، حيث أنه يشكّل حوالي (50%) من أغران الأنسجة الرّخوة، كما يشكّل (3%) من الخباثات عند الأطفال، و يُعتَبر الغرن العضليّ المُخطَّط ثالث أشيع خباثة بين الأورام الصلبة خارج القحف عند الأطفال بعد الورم الأروميّ العصبيّ وورم ويلمز.[4]

تتراوح نسبة حدوث الورم بين(4- 5) لكل مليون طفل بعمر أقل من (15) سنة، وهناك حوالي (350) حالة تُشخَّص سنويّاً حتى عمر (19) سنة في الولايات المتّحدة الأمريكيّة.[4]

أمّا بالنسبة للعمر عند التّشخيص، فإنّ ثُلثيّ حالات الورم تُشخَّص بعمر (6) سنوات فما دون، وتختلف الذّروة العمريّة لحدوث الورم حسب المكان البدئيّ له . على سبيل المثال ؛ هناك ذروة لحدوث الورم بعمر(2 وحتى 6) سنوات في أورام الرأس والعنق والسبيل البوليّ التناسليّ، و ذروة حدوث أخرى بعمر (14 وحتى18) سنة في أورام الأطراف والجذع وجانب الخصية. [5]

تختلف نسبة حدوث الورم حسب الجنس، فقد لُوحِظ في العديد من الدراسات الإحصائيّة أنّ الورم أشيع عند الذكور مقارنةً مع الإناث ولكن بفارق طفيف و بنسبة تقريبيّة حوالي (1:1,4) . [5]

أكّدت بعض الدراسات وجود إختلاف في نسبة حدوث الورم نسبةً للجنس والعرق، في الولايات المتّحدة الأمريكيّة يكون حدوث الورم عند الإناث من العرق القوقازيّ بنسبة أعلى من العرق الأسود، بينما تكون نسبة الحدوث متساوية عند الذكور من العرق القوقازي والأسود، كما لُوحِظ في دراسات أخرى أنّ نسبة حدوث الورم أقلّ في البلدان الآسيويّة مقارنةً مع البلدان الغربيّة.[4,6]

بالرغم من أنّ هذه الأورام قد تنشأ في أي مكان، إلاّ أنّه يوجد مجموعة من المظاهر المتعلّقة بالعمر عند التشخيص والمكان البدئيّ للورم والنمط النسيجيّ له، على سبيل المثال؛ تكون أورام الرأس والعنق أكثر شيوعاً عند الأطفال بعمر (8) سنوات فما دون، و أورام الحجاج غالباً تكون من النمط النسيجي الجنينيّ، وأورام الأطراف أكثر شيوعاً عند المراهقين وغالباً تكون من النمط النسيجيّ السنخيّ، وينشأ النمط النسيجيّ العنقوديّ عادةً في المثانة أو المهبل و يحدث تقريباً بشكل حصريّ عند صغارالأطفال.[6]

السببيّات (Etiology)

إنّ مُعظم أسباب نشوء الورم غير واضحة، ولكن اتُّهِمت مجموعة من العوامل الوراثيّة والبيئيّة الّتي قد تكون سبباً في حدوث الورم. مُعظم حالات الورم تكون حالات إفراديّة، و يحدث التأهّب الوراثيّ في (7–33%) من الحالات. قد يتطوّر الورم بوجود طفرة في الجين المثبّط الورمي (p53) مثل متلازمة ليفراوميني (Li–Fraumeni)، وقد يتطور في سياق متلازمات عائليّة محدّدة مثل الورام اللّيفي العصبي (NF1) أو متلازمة كوستيلو(Costello)أو متلازمة بيكويث فدمان أو ريتنوبلاستوما وراثية، أو بوجود تشوّهات قد تترافق مع تطوّرلاحق للورم مثل تشوّهات السبيل البوليّ التناسليّ أوتشوّهات عصبيّة مثل تشوّه أرنولد كياري (Arnold Chiari) أوتشوّهات قلبيّة وعائيّة أو معويّة. [7]

أمّا بالنسبة للعوامل البيئيّة فقد لُوحِظ أنّ التعرّض السّابق للعوامل المؤلكلة أو للأشعة المُؤيِّنة أو تعرّض الأم الحامل للأشعة السينيّة في الثلث الأول من الحمل أنّها تترافق مع نسبة حدوث أعلى للورم، كما أنّ تعاطي الأم للماريوانا (marijuana) خلال سنة قبل ولادة الطفل يزيد من خطورة تطوّر الورم عند

الطفل إلى (3) أضعاف، وتعاطيها للكوكائين يزيد خطر الحدوث إلى (5) أضعاف، أمّا تعاطي الأب للماريوانا أو الكوكائين يزيد خطر حدوث الورم عند الطفل إلى ضعفين تقريباً. [8,9]

التشريح المرضي (Pathology)

إنّ دور خبيرالتشريح المرضيّ هو تحديد المظاهر الوصفيّة للورم إعتماداً على المظهر العيانيّ وإستخدام المجهر الضوئي التقليدي والوسائل الجديدة مثل التلوينات النسيجيّة الكيماويّة المناعيّة والمجهر الإلكتروني والتقنيّات الجزيئيّة الوراثيّة. [10]

يعكس المظهرالعياني للغرن العضليّ المُخطَّط درجة الخلويّة والكميّة النسبيّة للكولاجين واللّحمة المخاطيّة للورم، وكذلك مدى إمتداد التغيّرات الثانويّة مثل النزف والنخر والتقرّح. بشكل عام فإنّ الأورام الّتي تنمو ضمن أجواف الجسم مثل تلك الّتي تصيب البلعوم الأنفي أو المثانة يكون لها محيطاً واضحاً وتكون متعدّدة العقد أو تكون ذات منظر جيلاتيني وذات سطح أبيض رماديّ وغالباً عليها بقع نزفيّة، أمّا الأورام العميقة أوالّتي تنشأ في عضلات الأطراف تكون ذات حواف أقلّ وضوحاً ولها ملمس أكثر قساوةً، و قد يكون سطحها أملساً أو مُحبّباً، و ليس لها محفظة والورم يرتشح في النسج المحيطة. [11]

يُصنَّف الغرن العضليّ المُخطَّط من ضمن أورام الخلايا الزرقاء المُدوّرة الصغيرة، و يُظهر المجهر الضوئي بشكل نموذجيّ وجود تخطيطات عرضانيّة مُميِّزة للنسيج العضليّ المُخطَّط أو أورمات عضليّة مُميّزة . تسمح التلوينات النسيجيّة المناعيّة بتحديد وجود بروتينات عضليّة هيكليّة خاصّة والّتي تتضمن (Actin، myosin، desmin، myoglobin، z-band،myoD) ، وتبقى التلوينات المناعيّة الطريقة المُختارة في تقييم أورام الخلايا الزرقاء المُدوّرة الصغيرة وإثبات الحالات المشبوهة

وتمييزالورم عن بقيّة الأورام ذات الخلايا الزرقاء المدوّرة مثل (الورم الأروميّ العصبيّ، غرن إيونغ، لمفوما لاهودجكن....) ، تعتبرالواسمات النسيجيّة التالية (cytokeratine، cpk،vimentin) واسمات إضافيّة مساعدة في تشخيص الغرن العضليّ المُخطَّط ، كما كُشِفت واسمات أخرى في النمط السنخي من الورم بالإعتماد على التقنيّات الكيماويّة المناعيّة وهي (P-Cadherin، AP2B) وفي النمط الجنيني (Fibrillin-2 ، EGFR) . [11,12,13,14]

يمكن أن يُقدّم المجهر الإلكتروني معلومات إضافيّة إذا كانت النتائج في المجهر الضوئي و التلوينات النسيجيّة المناعيّة مُبهَمة، حيث أنّ وجود حزم (Actin ، Myosin) أو (Z-band material) يُقدِّم دليلاً قويّاً يدعم تشخيص الغرن العضليّ المُخطَّط . [10]

نظراً للأهميّة المتزايدة للتشريح المرضي والحاجة إلى عيّنات ورميّة لإجراء الدراسة الجزيئيّة وُضِعت بروتوكولات معياريّة للحصول على عيّنات نسيجيّة وتتضمّن هذه البروتوكولات كيفيّة الحصول على العيّنات النسيجيّة وشرح المظاهر المجهريّة وتتضمن (النمط النسيجي، حالة الحواف الورميّة، وجود الكشم الخلوي، وجود النخر)، كما وُضِع تصنيف عالمي للورم حسب التشريح المرضي كمايلي : [3,10]

جيّد الإنذار	النمط العنقودي النمط مغزلي الخلايا
متوسّط الإنذار	النمط الجنيني
سيّئ الإنذار	النمط السنخي الغرن غير المتمايز

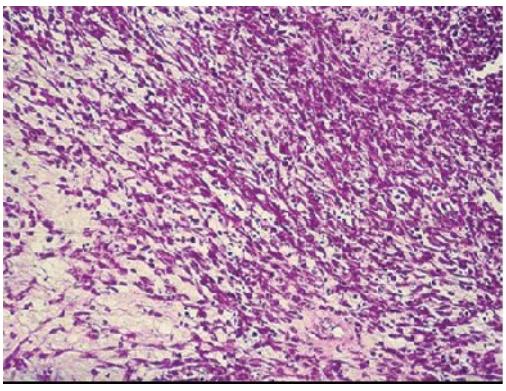
الجدول (1) : التصنيف العالمي للغرن العضلي المُخطَّط حسب التشريح المرضي

النمط الجنينيّ (Embryonal type)

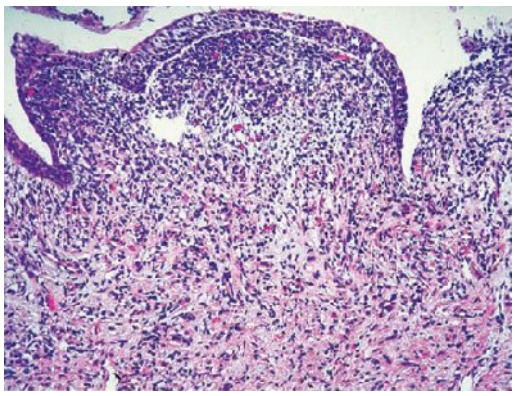
يُعتَبر النمط الجنينيّ أشيع نمط نسيجيّ في الغرن العضليّ المُخطَّط ويُشاهَد في حوالي (60%) من الحالات، يتوضّع عادةً في الحجاج أو الرأس أو العنق أو السبيل البولي التناسلي، يشبه النسيج العضليّ الجنيني في الأسبوع (7– 10) من الحمل. يُظهر المجهر الضوئي وجود خلايا مدوّرة وبعض الخلايا مغزليّة الشكل مع نواة مركزيّة وسيتوبلاسما حامضيّة التلوين، تصطف الخلايا في أشرطة أحياناً لتعطي مظهر تخطيطات عرضانيّة، توجد مناطق مفرطة الخلويّة مع مناطق أقل خلويّة مع وجود لحمة مخاطينيّة. [10]

النمط العنقوديّ (Botryoid type)

يُعتَبر النمط العنقوديّ شكلاً خاصّاً من النمط الجنينيّ، و يُشاهَد في حوالي (6%) من الحالات. يتوضّع عادةً في المهبل أو المثانة أو الرحم أو البلعوم الأنفي أو القناة الصفراويّة. يبدي مظهر عنقود العنب عيانيّاً، و يَظهر بالمجهر الضوئيّ على شكل كتلة بوليبيّة تنمو تحت الظهارة مع وجود طبقة من الخلايا الورميّة الكثيفة تحت الظهارة (cambium layer)، ويتميّز بوجود لحمة مخاطيّة غزيرة مع خلايا مبعثرة نسبيّاً. [10]



الشكل (1) : النمط الجنينيّ



الشكل (2) : النمط العنقوديّ

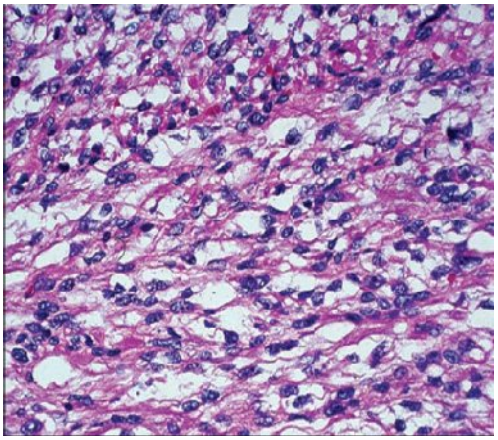
النمط مغزليّ الخلايا (Spindle cell type)

يُعتَبر النمط مغزليّ الخلايا شكلاً خاصّاً من النمط الجنينيّ، ويُشاهَد في حوالي(4,4 %) من الحالات. أشيع مكان له جانب الخصية عند الأطفال أو في الرأس والعنق عند البالغين. يُظهِر المجهر الضوئيّ وجود خلايا متطاولة مغزليّة الشكل مع نواة متطاولة وخلويّة قليلة مع وجود ألياف كولاجين متفاوتة الكميّة، و تظهر التخطيطات العرضانيّة في النمط جيّد التمايز منه. [10]

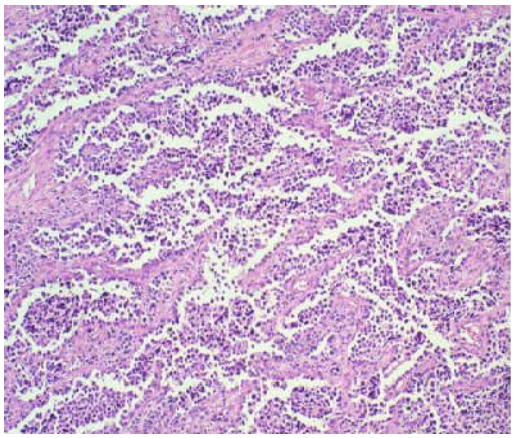
النمط السنخيّ (Alveolar type)

يُشاهَد النمط السنخي في حوالي (20%) من الحالات، يتوضّع عادةً في الأطراف أو الجذع أو العجان. يُظهر المجهر الضوئيّ وجود خلايا صغيرة مدوّرة كثيفة مع هيولى قليلة حامضيّة التلوين تحتوي فجوات أحياناً، الكروماتين خشن مع نويّة مركزيّة، تتوضّع الخلايا على شكل حواجز تشبه الأسناخ الرئويّة نسيجيّاً، يفصل بين الخلايا حواجز ليفيّة وعائيّة، وتكون التخطيطات العرضانيّة نادرة. الخلايا في مركز السنخ سيّئة الانتظام وتبدي مظاهر التنكّس. تشيع هنا بالمقارنة مع الشكل الجنينيّ الخلايا العرطلة عديدة النّوى وهي ذات مظهر تشخيصي هام للشكل السنخي . [10]

يوجد نمط نادر منه وهو النمط الصلد (solid) وذلك بوجود كثافة خلويّة عالية من الخلايا الزرقاء المدوّرة الصغيرة مع ندرة في اللّحمة الليفيّة الوعائيّة وغياب الفراغات السنخيّة ويترافق هذا النمط مع سلوك ورمي أكثر غزواً وأسوء إنذاراً. [10]



الشكل (3) : النمط مغزليّ الخلايا



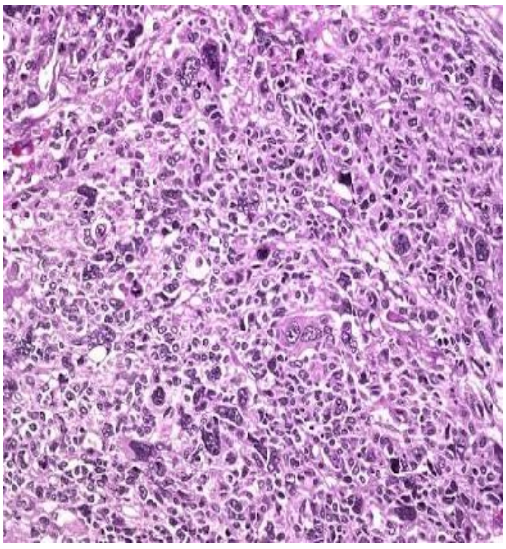
الشكل (4) : النمط السنخيّ

النمط غير المتمايز (Undifferentiated type)

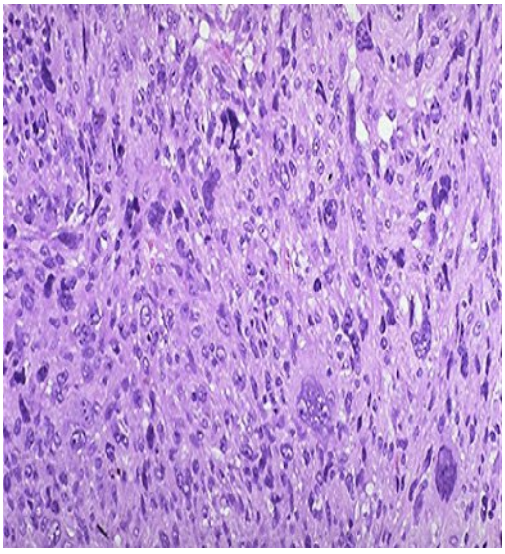
يُشاهد في (8%) من الحالات، يفتقر هذا النمط لأي مظهر خلوي مميّز للأنماط السابقة، ويفشل في التعبيرعن واسمات ورميّة مميّزة. يظهر مجهريّاً على شكل خلايا غير متمايزة بعضها يشبه الأورمات العضليّة، وتبدي التلوينات المناعيّة إيجابية (vimentin) في بعض الأحيان. [10,15]

النمط متعدّد الأشكال (Pleomorphic type)

نادر التشخيص عند الأطفال ويُشاهَد في (1%) من الحالات، أكثر مشاهدةً عند البالغين. يُظهِر المجهر الضوئي وجود خلايا مغزليّة مع هيولى حامضيّة و نواة متعدّدة الأشكال مفرطة الكروماتين مع وجود إنقسامات شاذّة، تتواجد الخلايا الكشميّة إمّا بشكل بؤريّ أو منتشر. يكون النسيج العضليّ غير متمايز، قد يتواجد هذا النمط في النمط الجنينيّ أو السنخيّ ولكن يكون أكثر شيوعاً في النمط الجنيني. [10]



الشكل (5) : النمط غير المتمايز



الشكل (6) : النمط متعدّد الأشكال

الدراسة الجزيئيّة الوراثيّة (Molecular Cytogenetics)

أُكتُشِفت مجموعة من البروتينات والّتي تلعب دوراً هامّاً في التمايز الطبيعي للعضلات الهيكليّة، تنتمي هذه البروتينات إلى عائلة MyoD وتتضمّن (MRF4 - Myf5 - Myogenin -MyoD) وتكون وظيفة هذه البروتينات هي تحويل الخلايا الميزانشيميّة إلى خلايا عضليّة هيكليّة وتفعيل التمايز النهائي وذلك بتفعيل نسخ بروتينات عضليّة خاصّة وهي ميوزين و كرياتين كيناز. [18,19]

هناك العديد من التبدّلات الجزيئيّة الوراثيّة الّتي أُكتشِفت باستخدام تقنيّات مثل **(FISH، RT-PCR)** ، تتدخّل هذه التبدّلات في سبل تمايز النسيج العضليّ و سبل تكاثر الخلايا وتكون متورّطة في حدوث الورم. تُعتَبر التبدّلات في سبيل (PRB) شائعة عند مرضى الورم وتُعتَبر (P16، PRB، CDK4) كأهداف في هذا السبيل. أكثر الشذوذات الجزيئيّة الوراثيّة التي أُكتشِفت في الخلايا الورميّة هي طفرات(ras). يوجد شكلين فعّالين من(ras)في خلايا الورم وهما (N-ras) neuroblastoma ras و (K-ras) Kirsten ras. [16,17,18,19]

تختلف الشذوذات الجزيئيّة الوراثيّة حسب النمط النسيجي للورم، وتلعب هذه الشذوذات دوراً هامّاً في الآليّة الإمراضيّة للورم.

النمط السنخيّ

أُثبِت في النمط السنخي من الورم وجود إزفاء صبغي مُميَّز بين الذراع الطويل للصبغي (2) مع الذراع الطويل للصبغي (13) (q35;q14) t(2;13) ، يصيب هذا الإزفاء الجين (PAX3) على الصبغي (2) والجين (FKHR) والمعروف أيضا بإسم (FOXO1A) على الصبغي (13) وكنتيجة لهذا الإلتحام (PAX3–FOXO1A)(PF) يحدث غياب في موقع (CDKN2) والّذي ينظّم سبيل(RB)

وسبيل(P53) ، وكنتيجة لذلك يتفعّل النسخ (10−100) ضعفاً وما ينتج عنه من تطوّر للورم بسبب التغيّر في النمو والتمايز والموت الخلوي المُبرمج.[20,21,22]

كُشِف وجود إزفاء صبغي نادر بين الصبغي (1) والصبغي (13) (q36; q14) t(1;13) ويصيب الجين (PAX7) على الصبغي (1) والجين (FKHR)على الصبغي (13) . تشاهد الإزفاءات الصبغيّة السابقة عند حوالي (80%) من مرضى النمط السنخي. [23,24,26]

تترافق أورام النمط السنخي بالإضافة للتبدّلات السّابقة وبشكل شائع مع فرط تعبيريّة أو تضخيم في المُورّثة (MYCN) في نسبة لا بأس بها من المرضى . [25,27]

<u>النمط الجنينيّ</u>

يترافق النمط الجنينيّ من الورم مع تبدّلات جزيئيّة وراثيّة مُميَّزة، فقد لُوحِظ وجود إضطراب مُميّز له وهو (LOH) في الموقع (11p15) ، حيث يحدث فقدان للمادّة الوراثيّة من الأم مع تضاعف المادّة الوراثيّة من الأب، وينتج عن هذا الإضطراب الجيني غياب في جينات مثبّطة للأورام تؤدّي إلى فرط افراز (IGF−2) وهذا يفعّل بدوره نمو الخلايا الورميّة، ومن الشذوذات الأخرى التي يمكن مُشاهدتها وجود زيادة في الصبغيّات (Hyperploidy)أكثر من (51) صبغي في الخلايا الورميّة، ويمكن القول بأنّه لا يوجد تعبير جيني مُميّز في النمط العنقودي و مغزلي الخلايا من الورم. [28,29,30,31]

التظاهرات السريريّة (Clinical Manifestations)

تعتمد التظاهرات السريريّةعلى المكان البدئي للورم. إنّ أشيع علامة سريريّة هي وجود كتلة غير مؤلمة، تكون الكتلة الورميّة قاسية وملساء وغير مؤلمة وغير ممضّة. قد ينشأ الورم في أنسجة لا تحوي نسيج عضليّ مُخطَّط مثل المثانة والقناة الصفراويّة وذُكِر حدوثه في العظام. [2]

الرأس والعنق

تُشخَّص (40%) من حالات الورم في الرأس والعنق. العمر الوسطيّ عند تشخيص الورم في هذا المكان هو(6) سنوات، نسبة الحدوث متساوية بين الجنسين . (50%) من أورام الرأس والعنق تتوضّع جانب السحايا وتتضمّن (قاعدة الجمجمة بمافيها الجيوب والأنف والحفرة الجناحيّة الحنكيّة وتحت الصدغيّة والبلعوم الأنفي والأذن الوسطى). (25%) من أورام الرأس والعنق تحدث في الحجاج.

(25%) من أورام الرأس والعنق تحدث في بقيّة الأماكن غير الحجاج وجانب السحايا وتتضمّن (الفروة و الوجه والفم والبلعوم الفموي والحنجرة و العنق) . [2]

قد تعطي أورام الرأس والعنق نقائل بعيدة وخاصّةً إلى الرئة والعظام، أمّا الإنتقال إلى العقد اللمفيّة الناحيّة يكون أكثر شيوعاً في الأورام جانب السحايا. [2]

تختلف المظاهر السريريّة حسب مكان الورم كمايلي :

تتظاهر إصابة الحجاج بجحوظ وأحياناً شلل عضلات عينيّة وشفع ، وتتظاهر إصابة الأذن الوسطى بألم أو إلتهاب مزمن أوكتلة بوليبيّة سادّة لمجرى السّمع، أمّا إصابة الجيوب فتتظاهربإلتهاب جيوب أو رعاف أو تورّم أوإنسداد الأنف. إصابة السبيل الأنفي البلعومي تختلط بإنسداد طرق هوائيّة أو إلتهاب جيوب أو ألم موضعي أو رعاف أو صعوبة بلع أوكتلة في البلعوم أو الأنف. قد تتظاهر إصابة العنق بكتلة مرئيّة أو بحّة صوت أو صعوبة بلع. (50%) من أورام جانب السحايا تمتد إلى داخل القحف وقد تتظاهر بشلول أعصاب قحفيّة كنتيجة لإمتداد الورم إلى السحايا عبر قاعدة الجمجمة أو بإضطراب تنفّسي بسبب إرتشاح الورم في جذع الدماغ أوصداع و إقياء وإرتفاع توتر شريانيّ بسبب نمو الورم داخل القحف. [2]

السبيل البوليّ التناسليّ

يتوضّع الورم في السبيل البوليّ التناسليّ في حوالي (25%) من الحالات. تكون المثانة والبروستات أكثر الأماكن تواتراً لنشوء الورم في السبيل البوليّ التناسليّ. قد تعطي نقائل بعيدة إلى العقد اللمفيّة والرّئة والكبد والعظم ونقي العظم. [2]

تصيب أورام المثانة الأطفال بعمرأقل من (4) سنوات عادةً، و تنمو داخل جوف المثانة وتكون ذات مظهر بوليبي عادةً، تميل لأن تبقى مُوَضَّعة، وتتظاهر بأسربوليّ أو بيلة دمويّة وخروج نسيج مخاطي مُدَمَّى أحياناً خاصَّةً إذا كانت من النمط العنقوديّ. [2]

تسبّب أورام البروستات عادةً كتلة حوضيّة كبيرة مع إنسداد بولي وإمساك أحياناً. تحدث أورام المهبل عند صغارالأطفال عادةً، و تكون غالباً من النمط العنقودي، و تتظاهر بوجود كتلة متبارزة من الفرج مع سيلان مخاطي مُدَمَّى أحياناً. [2]

تشيع أورام الرحم وعنق الرحم عند الإناث الأكبر منه عند الرضّع، وتتظاهر بكتلة مع أو بدون سيلان مهبلي. تتظاهر أورام جانب الخصية على شكل ضخامة غير مؤلمة في الصفن أحاديّة الجانب عادةً، وتكون إصابة العقد الناحيّة خلف البريتوان غير شائعة قبل عمر (10) سنوات. [2]

الأطراف

يتوضّع الورم في الأطراف في (20%) من الحالات. نسبة الحدوث متساوية في الجنسين.

(70%) من الحالات تكون من النمط السنخي نسيجيّاً. قد تكون كبيرة في الحجم بسبب ميلها للإنتشار عبر السّفق العضليّة، وتتظاهرعلى شكل تورّم في الطرف المصاب وقد تكون مُمِضَّة مع إحمرارروألم. الإنتقال إلى العقد اللمفيّة الناحيّة يكون بنسبة عالية قد تصل حتى (50 %) . [2]

الجذع

يتوضّع الورم في الجذع في (10%) من الحالات. تكون أورام الجذع ذات حجم كبير بالمقارنة مع أورام الرأس والعنق والمثانة، و قد تنتقل بالتجاور إلى النخاع الظهري أو القطني حسب مكان الورم البدئي. النقائل إلى العقد اللمفيّة الناحيّة غير إعتياديّة. [2]

خلف البريتوان

تكون الكتلة الورميّة كبيرة الحجم عادةً، وتتظاهر بألم بطني مع أو بدون حبن مرافق. [2]

منطقة العجان وحول الشرج

يتوضّع الورم في منطقة العجان وحول الشرج في حوالي (2%) من المرضى، وتكون من النمط السنخيّ غالباً مع نسبة عالية للإنتقال إلى العقد اللمفيّة الناحيّة. [2]

السبيل الصفراويّ

يتوضّع الورم في السبيل الصفراويّ في (3%)من الحالات، و يتظاهر بيرقان ركودي، وقد ينتشر الورم في الكبد وخلف البريتوان. [2]

داخل الصدر

يندر توضّع الورم داخل الصدر ويشكّل 2% من الحالات. [2]

أماكن أقلّ شيوعاً

قد يكون الكبد أو الرغامى أو القلب أو الثدي أو المبيض أماكن بدئيّة للورم. في بعض الحالات لا يمكن تحديد مكان بدئي للورم. [2]

النقائل الورميّة :

تُشاهَد النقائل البعيدة عند التشخيص عند حوالي (20%) من المرضى. تحدث الآلام العظميّة بوجود نقائل عظميّة، وقد تتظاهر النقائل الرئويّة بسعال وزلّة تنفسّية، و يحدث الشحوب والنزوف في الإصابة النقويّة الإرتشاحيّة. الرئة هي المكان الأكثر شيوعاً للنقائل بنسبة (40– 50%)، يليها نقي العظم بنسبة (20– 30%)، ثمّ العظم بنسبة (10%)، النقائل إلى الكبد والدماغ نادرة. [2,3]

تختلف نسبة إصابة العقد اللمفيّة الناحيّة حسب المكان البدئي للورم، تكون النقائل العقديّة الناحيّة نادرة في أورام الرأس والعنق والمثانة والبروستات والمهبل والرحم والجذع، و تصل نسبة إصابة العقد خلف البريتوان في أورام جانب الخصية إلى (50%)، كما تصل نسبة إصابة العقد الناحيّة في أورام الأطراف إلى(50 %).[8,9]

التشخيص (Diagnosis)

يجب إجراء فحص سريريّ كامل مع الإنتباه لمكان الورم البدئيّ و الضخامات العقديّة والأنسجة المحيطة. يجب أن تتضمّن الإستقصاءات المخبريّة تعداد دم كامل مع صيغة وشوارد المصل و وظائف الكلية و وظائف الكبد و إختبارات التخثّر و كالسيوم وفوسفور ومغنزيوم المصل و حمض البول و فحص بول . يجب إجراء بزل سائل دماغي شوكي في الأورام جانب السحايا لتحرّي الخلايا الورميّة، ويُجرَى بزل نقي عظم ثنائي الجانب مع خزعة نقي عظم كجزء من التقييم الروتيني قبل العلاج حتى بغياب الإضطراب في تعداد العناصر الدمويّة. [2]

تتضمّن الإستقصاءات الشعاعية في تشخيص الورم مايلي :

- صورة بسيطة للعضوالمُصاب وتفيد لإظهار التكلّسات والإصابة العظميّة في المكان البدئي للورم [2]
- التصوير الطبقي المحوري لمكان الورم هو الاستقصاء المُفَضَّل خاصّة في أورام داخل الصدر وخلف البريتوان وقاعدة الجمجمة.[2]
- الرنين المغناطيسي يكون الإستقصاء المُفَضَّل في أماكن تشريحيّة مُعَيَّنة مثل الرأس والأطراف و السبيل البولي التناسلي وجانب النخاع . [2]
- التصوير بالأمواج فوق الصوتية : يُعتَبر إستقصاءاً مفيداً خاصّة في أورام المثانة والبروستات وخلف البريتوان وجانب الخصية والشجرة الصفراويّة. [2]
- صورة صدر بسيطة جانبيّة وخلفيّة أماميّة مع طبقي محوري للصدر لكشف النقائل الرئويّة . [2]
- مسح عظمي لكشف النقائل العظميّة.[2]
- الومضان باستخدام (technetium-99 m diphosphate) : ويفيد هذا الإستقصاء لتقييم النقائل العظميّة، وهو ذو حساسيّة ونوعيّة عالية، ويكون أكثر مصداقيّة من المسح العظمي الروتيني. [2]
- التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET-Scan) : ويُعتَمد عليه لتقييم إمتداد الورم البدئي والعقد الناحيّة والنقائل البعيدة والإستجابة للعلاج، ويُميِّز البقايا الورميّةعن النخر والتلّيف، ويكشف النقائل العظميّة بحساسيّة تصل إلى(90 %).[32,33]

يجب أن تتضمّن الإجراءات التشخيصيّة خزعة من الكتلة الورميّة وذلك لوضع التشخيص النسيجي وإجراء الدراسة الجزيئيّة الوراثيّة.[2]

يمكن إجراء إستقصاءات أخرى حسب المكان البدئيّ للورم مثل الفحص العيني وتنظير المثانة و تنظير المهبل ، وتُجرَى دراسة هرمونيّة في الأورام القريبة من الغدد الصم، ويجب إجراء إيكو قلب لتقييم الوظيفة القلبيّة قبل البدء بالعلاج عند كل المرضى. [2]

التشخيص التفريقي (Differential diagnosis)

يتضمّن التشخيص التفريقيّ مجموعة من الحالات الورميّة وغير الورميّة. قد يسبب الرضّ ضخامة في الأنسجة الرخوة خاصّة في الأطراف أو الوجه أو الجذع، و تكون الضخامة في هذه الحالة مُمِضّة مع وجود تكدّم بعكس الأغران الّتي تكون غير مُمِضّة وبدون تغيّر في لون الجلد. [9]

يمكن لآفات نسيجيّة سليمة مثل(Lipoma ، neurofibroma، rhabdomyoma) أن تلتبس مع الأغران ويكون تدبيرها بالإستئصال الجراحيّ الكامل فقط. [9]

قد تلتبس أورام الطفولة الأخرى مع الغرن العضليّ المُخطَّط مثل (لمفومالاهودجكن، غرن إيونغ، الورم الأروميّ العصبي، ...) وفي هذه الحالات تكون التلوينات المناعيّة والدراسة بالمجهر الإلكترونيّ ضروريّة لتمييزها عن الغرن العضليّ المُخطَّط.[9]

قد تسبّب الكلورومات الإبيضاضيّة أو أورام الخلايا الناسجة (LCH) جحوظ أحادي الجانب أو كتلة في مكان آخر من الجسم وبالتالي يجب إجراء خزعة نسيجيّة لوضع التشخيص الصحيح. [9]

التصنيف المرحليّ (Staging)

يُعتَبر التصنيف المرحليّ لهذا الورم ضرورياً لوضع خطّة المعالجة و تقرير الإنذار.

تمّ وضع التصنيف المرحليّ وفق تصنيفين أساسيّين من قبل (IRSG)

التصنيف الأول: Surgicopathologic Staging System

يعتمد هذا التصنيف على إمتداد الورم ونتيجة العمل الجراحيّ المبدئي.

يمكن تقسيم المرضى بناءً عليه الى مجموعات (CG) كمايلي :

CG	إمتداد الورم ونتيجة العمل الجراحيّ المبدئي
I A	ورم مُوَضَّع، مُحَدَّد في مكان منشأ الورم، مُستأصَل بشكل كامل
I B	ورم مُوَضَّع، يرتشح حول مكان منشأ الورم، مُستأصَل بشكل كامل
II A	ورم مُوَضَّع، مع إستئصال عياني تام، وجود بقايا ورميّة مجهرية
II B	ورم مُستأصَل بشكل كامل ، إصابة العقد اللمفيّة الناحيّة
II C	ورم مُستأصَل عيانيّاً بشكل كامل مع وجود بقايا ورميّة مجهريّة وإصابة العقد اللمفيّة الناحيّة
III A	ورم مُوَضَّع أو منتشر مُوَضعيّاً مع وجود بقايا ورميّة عيانيّة بعد إجراء خزعة فقط
III B	ورم مُوَضَّع أو منتشر مُوَضعيّاً مع وجود بقايا ورميّة عيانيّة بعد إستئصال اكثر من 50% من الورم
IV	نقائل بعيدة بغض النظر عن حجم الورم أو إصابة العقد الناحيّة أو نتيجة الإستئصال الجراحيّ المبدئي

الجدول (2) : تصنيف Surgicopathologic Staging System(CG) للغرن العضلي المُخطَّط[3]

التصنيف الثاني : Pretreatment Staging (TNM)

يعتمد هذا التصنيف على إمتداد الورم وتقييم العقد اللمفيّة الناحيّة والنقائل الورميّة البعيدة، و يُقسِّم الورم إلى أماكن مُفَضَّلة وتتضّمن (الحجاج وبقيّة الأماكن في الرأس والعنق غير المجاورة للسحايا والسبيل البوليّ التناسليّ ماعدا المثانة والبروستات) وأماكن غيرمُفَضَّلة وتتضمّن(الجذع والأطراف والعجان وخلف البريتوان والمثانة والبروستات والأماكن المجاورة للسحايا)، ثم يُقسِّم الأماكن غير المُفَضَّلة إلى مراحل متقدّمة بوجود قطر ورميّ أكبر من (5) سم أو بوجود دليل سريري أو نسيجي على الإصابة العقدية الناحيّة(N1) . [3,34]

المرحلة (Stage)	مكان الورم	غزو الورم	حجم الورم	العقداللمفيّة	النقائل البعيدة
1	أماكن مُفَضَّلة	T2 ،T1	b ،a	N0، N1، NX	M0
2	أماكن غيرمُفَضَّلة	T2 ،T1	a	N0، N1، NX	M0
3	أماكن غيرمُفَضَّلة	T2 ، T1	a	N1	M0
			b	N0، N1، NX	
4	أي مكان	T2 ،T1	b ،a	N0، N1، NX	M1

الجدول (3) : تصنيف Pretreatment Staging (TNM) للغرن العضليّ المُخطَّط

T1: الورم مُحَدّد في مكان الورم البدئيّ. T2 : الورم يغزو حول منشأ الورم.

a : قطر الورم أقل أو يساوي 5 سم. b : قطر الورم أكثر من 5 سم.

N0 : عقد لمفية غير مصابة سريريّاً. N1 : عقد لمفيّة مصابة سريريّاً.

NX : إصابة العقد اللمفيّة غير معروفة. M0 : غياب النقائل البعيدة. M1: وجود نقائل بعيدة.

العوامل الإنذاريّة (Prognostic Factors)

أُجرِيت العديد من الدراسات العالمية وذلك لتحديد مجموعة من العوامل الإنذاريّة والّتي كان الهدف منها تصنيف المرضى إلى مجموعات خطورة، ثم وضع الطريقة العلاجيّة حسب مجموعة الخطورة بهدف الحصول على أفضل النتائج العلاجيّة وتقليل المراضة والوفيّات. [35]

تضمّنت العوامل الإنذاريّة مايلي :

1- النمط النسيجيّ

المرضى الّذين شُخِّص لهم أورام من النمط السنخي لديهم مُعدَّلات بقيا على قيد الحياة أقل من مرضى النمط الجنيني، وتكون الأورام السنخيّة أكثر غزواً وإرتشاحاً في العقد اللمفيّة الناحيّة وذات إحتماليّة أعلى لوجود نقائل ورميّة بعيدة عند التشخيص. [8,9]

2-المكان البدئيّ للورم

يختلف السلوك الورمي والإنذار بشكل كبير حسب المكان البدئيّ لنشوء الورم. تكون الأماكن المُفَضَّلة جيّدة الإنذار وذات مُعدَّلات بقيا أفضل من الأماكن غير المُفَضَّلة. تتضّمن الأماكن المُفَضَّلة (الحجاج وبقيّة الأماكن في الرأس والعنق غير المجاورة للسحايا والسبيل البولي التناسلي ماعدا المثانة والبروستات)، فيما تتضّمن الأماكن غير المُفَضَّلة (الجذع والأطراف والعجان وخلف البريتوان والمثانة والبروستات والأماكن المجاورة للسحايا). [8,9]

3-قابليّة الورم للإستئصال الجراحيّ (المجموعة CG)

المرضى الّذين لديهم ورم مُوَضَّع ثم أُستُؤصِل إستئصالاً كاملاً يحقّقون نسبة بقيا أعلى من المرضى الّذين لديهم بقايا مجهريّة أو عيانيّة أو غزو ناحيّ للورم. [40]

4- العمر

أظهرت العديد من الدراسات الحديثة أنّ العمر عامل إنذاريّ مستقلّ بغضّ النظر عن بقيّة العوامل الإنذاريّة الأخرى. يكون الإنذار أسوء نسبيّاً بعمر أقل من سنة وأكبر من (10) سنوات مع إحتمال أعلى لفشل العلاج لديهم، ويكون أفضل إنذاراً بأعمار قبل سنّ المدرسة.[36,37]

5-الغزو والحجم الورميّ

الورم المُرتشِح حول مكان منشئه (T2)أسوأ إنذاراً من الورم غير المُرتشِح (T1)، مع وجود إحتمال أعلى للنكس الورميّ، وتكون الأورام بقطر أكثر أو يساوي 5 سم (b) ذات مُعدَّلات بقيا أقل من الأورام بقطر أقل من 5 سم (a)، حيث أنّ زيادة حجم الورم تترافق مع ورم أكثرغزواً وإرتشاحاً في الأنسجة المحيطة. (38,39)

6-إصابة العقد اللمفيّة

إنّ إصابة العقد اللمفيّة ترفع المرحلة السريريّة للورم وتزيد من احتمال النكس الناحيّ للورم.

هناك العديد من الدراسات الّتي تربط العلاقة الإنذاريّة بين إصابة العقد اللمفيّة والنمط النسيجيّ للورم، حيث أظهرت أنّ هناك فرق واضح في مُعدَّلات البقيا في مرضى الأورام من النمط السنخي بين المرضى الّذين لديهم إصابة في العقد اللمفيّة والمرضى بدون إصابة في العقد اللمفيّة، بينما لم يكن هذا الفرق واضحاً عند مرضى الأورام من النمط الجنيني. [41]

7-النقائل البعيدة عند التشخيص

المرضى الّذين شُخِّص لهم أورام مُوَضَّعة بدون نقائل بعيدة عند التشخيص أفضل إنذاراً ويحقّقون مُعدَّلات بقيا أفضل من المرض الّذين لديهم نقائل بعيدة عند التشخيص. [42]

– أشارت تقارير صادرة عن (COG) إلى وجود علاقة بين بعض الشذوذات الجزيئيّة الوراثيّة والبقيا على قيد الحياة، على سبيل المثال؛ لُوحِظ أنّ مرضى النمط النسيجي السنخي الّذين لديهم الإزفاء الصبغيّ t (2;13) يحقّقون مُعدَّلاً أعلى في البقيا مقارنةً مع مرضى النمط السنخي الّذين لديهم الإزفاء الصبغيّ t (1;13) ، كما لُوحِظ أنّ مرضى النمط السنخي الّذين ليس لديهم الإزفاءات الصبغيّة السابقة أنّهم يماثلون مرضى النمط الجنيني في السلوك الورمي و مُعدَّلات البقيا على قيد الحياة والإستجابة للعلاج. [3]

– تمّ تصنيف المرضى إلى مجموعات خطورة، وكان الهدف منها هو وضع الطريقة العلاجيّة حسب مجموعة الخطورة وذلك للحصول على أفضل النتائج العلاجيّة وتقليل المراضة والوفيّات.

مجموعة الخطورة	النمط النسيجي	Stage	CG	العمر	الإنذار(EFS لمدة 5 سنوات)
منخفض الخطورة	جنيني	1	I ،II ،III	أي عمر	> 85 %
	جنيني	2 ،3	I ،II	أي عمر	
متوسّط الخطورة	جنيني	2 ،3	III	أي عمر	70-50 %
	جنيني	4	I ،II ،III	<10سنوات	
	سنخي	1 ،2 ،3	I ،II ،III	أي عمر	
عالي الخطورة	جنيني	4	IV	≥10سنوات	< 30 %
	سنخي	4	IV	أي عمر	

الجدول (4) : تصنيف مجموعات الخطورة حسب (STS-COG) [3]

العلاج (Treatment)

يتطلّب العلاج الناجح سيطرة موضعيّة وجهازيّة على الورم، ويمكن تحقيق ذلك بالعلاج المشترك الذي يتضمّن العلاج الجراحيّ والكيماويّ والتشعيعيّ . [2]

العلاج الجراحيّ

تلعب الجراحة دوراً رئيسيّاً وهامّاً في تدبير الورم فهي تؤمّن نسيجاً كافياً للفحص النسيجي، كما تؤمّن سيطرة موضعيّة على الورم إن أمكن. يجب إجراء إستئصال جراحيّ كامل للكتلة الورميّة إن أمكن مع هامش (2) سم من النسيج السليم المحيط، وإذا كانت الحواف قليلة يجب إجراء عدّة خزعات من النسيج المحيط بالورم. المرضى الّذين لايمكن إجراء إستئصال كامل للكتلة الورميّة لديهم تُجرَى لهم خزعة ثم تُتبَع بمعالجة كيماويّة وتشعيعيّة، وقد يحتاجون لإجراء جراحة لاحقة (Second Look).

يُحتَفظ بالجراحة الثانويّة (Second Look) للحالات الّتي يكون فيها الإستئصال الجراحيّ الكامل مفيداً لتقليل جرعات العلاج التشعيعيّ خاصّة عند الرضّع والدارجين، حيث يمكن إنقاص الأشعّة من (50,4) غري إلى (36) غري إذا كانت الحواف سلبيّة و (41,4) غري إذا كانت الحواف ايجابيّة.[44]

مع تطوّر أهميّة المعالجة التشعيعيّة و الكيماويّة في تدبير الورم والتخلّص من البقايا الورميّة المجهريّة تم اللّجوءإلى طرق جراحيّة أقل عنفاً مع الحفاظ على الناحية الجماليّة والوظيفيّة للعضوالمصاب. [2]

أورام الرأس والعنق نادراً ما تكون قابلة للإستئصال الجراحيّ الواسع بإستثناء الأورام السطحيّة منها، وتكون الخزعة الجراحيّة هي التداخل الجراحيّ الوحيد الممكن إجراؤه. إن توفّر فريق طبّي متكامل قد يسمح بإستئصال الأورام صعبة الإستئصال وبالتالي تخفيض التقييم المرحلي و إنقاص جرعات المعالجة الكيماويّة أو التشعيعيّة أو كلاهما. [45]

يُستَطبّ في أورام المثانة والبروستات إستئصال المثانة القسميّ في الأورام الّتي تنشأ في قبّة المثانة والبعيدة عن المثلّث المثانيّ وذلك للحفاظ على الوظيفة المثانيّة، ولكن يُستَطب إستئصال المثانة الكامل عند المرضى الّذين لايمكن الحفاظ على وظيفة المثانة لديهم، كمايُستَطب إستئصال المثانة الكامل مع تفريغ الحوض إذا فشلت المعالجة الكيماويّة والتشعيعيّة في السيطرة على الورم. [2]

يُستَطب في أورام جانب الخصية إستئصال الخصية الجذري عن طريق المغبن مع إستئصال كامل للحبل المنوي. [2]

يجب أن يُجرى في أورام الأطراف والجذع إستئصال كامل إن أمكن، و يُستَطب بتر الطرف بوجود غزوّ شديد إلى العظم أو الأوعية أو الأعصاب الكبيرة. [2]

أورام الحوض وخلف البريتوان وداخل الصدر غالباً لايمكن إستئصالها بشكل كامل إمّا بسبب إرتشاحها أوإكتنافها للأعصاب والأوعية الكبيرة. [2]

يجب أخذ خزعات من العقد اللمفيّة المُشتبهة سريريّاً أو شعاعيّاً وذلك لوضع المجموعة السريريّة وإمكانيّة الحاجة لتشعيع لاحق، ويجب أخذ عيّنات من العقد الإبطيّة والفخذيّة وخلف الركبة وخلف المرفق في أورام الأطراف حتى بغياب الإشتباه السريري بسبب النسبة العالية للنقائل المجهرية فيها. تسليخ العقد المصابة غير مُستَطب بشكل عام، ويجب تشعيعها حتى لو أُستُؤصِلت جراحيّاً. [2]

يجب تقييم العقد جانب الابهر في أورام جانب الخصية بالتصوير بالطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي مع الأمواج فوق الصوتيّة. إستئصال العقد خلف البريتوان أو أخذ خزعات منها ليس مُستطبّاً عند التشخيص إلاّ إذا كانت إصابتها مشبوهة شعاعيّاً، وتوصي بعض المراكز العلاجيّة بتسليخ العقد اللمفيّة خلف البريتوان(أبهرية، أجوفية، بين الأبهر والأجوف) أحاديّة الجانب والعقد الحرقفيّة ثنائية الجانب

عند الذكور بعمر(10) سنوات فما فوق، كما يُستَطب استئصال صفن نصفي بحال الشك بوجود خلايا ورميّة في الصفن عند استئصال الورم عبر الصفن. [2]

العلاج التشعيعيّ

يُعتبر العلاج التشعيعيّ وسيلة هامّة في تدبير الغرن العضليّ المُخطَّط وخاصّة للسيطرة على البقايا الورميّة المجهريّة والعيانيّة بعد المعالجة الجراحيّة والكيماويّة. من الضروري إجراء تقييم شعاعي دقيق قبل البدء بالعلاج التشعيعيّ لكي يكون حقل العلاج التشعيعيّ شاملاً للورم البدئيّ مع هامش(2سم) من النسيج المحيط بالورم والّذي يُعتَقد أنّه يحوي خلايا ورميّة مجهرية. [2,3]

إنّ توقيت البدء بالمعالجة التشعيعيّة غير مُحَدَّد بدقّة ويمكن البدء به عادةً بعد(4) أشواط من العلاج الكيماويّ ما عدا الأورام جانب السحايا والّتي تكون مُمتَدَّة لداخل القحف حيث يُستطب العلاج التشعيعيّ فوراً. يُحَدَّد مقدار المعالجة التشعيعيّة حسب إمتداد الورم عند التشخيص وإصابة العقد اللمفيّة. تُعطَى المعالجة التشعيعيّة خلال(4-6)أسابيع بجرعة يوميّة (180- 200 سنتي غري). [3]

لا داعي لتطبيق المعالجة التشعيعيّة عند مرضى المجموعة (CG-I) من النمط الجنينيّ، وتستطب المعالجة التشعيعية في الأورام من النمط السنخيّ بغضّ النظر عن المجموعة (CG)، كما تُستَطب المعالجة التشعيعيّة في المجموعات (CG (II-III-IV بغضّ النظر عن النمط النسيجي. [3]

يُستَطب في الأورام جانب السحايا والّتي يكون فيها الورم ممتدّاً إلى الجملة العصبية المركزيّة مع وجود خلايا ورميّة في السائل الدماغي الشوكي تشعيع القحف والنخاع مع حقن الأدوية الكيماويّة في السائل الدماغي الشوكي. [46]

هناك العديد من التقنيّات العلاجيّة التشعيعيّة الحديثة والّتي تهدف إلى إعطاء أكبر كميّة ممكنة من العلاج التشعيعي على نسيج الورم وإنقاص التشعيع على الأنسجة الطبيعيّة المحيطة بالورم وتتضمّن :

• Brachy therapy : تُستخدم خاصّة في أورام المهبل والحجاج والبروستات والعجان المُستأصَلة إستئصالاً جزئيّاً مع وجود بقايا ورميّة .

• 3D-conformal Radiation Therapy • Intensity modulated Radiotherapy (IMRT)

• Stereotactic radiotherapy • Proton beam radiotherapy.

المجموعة (CG)، مكان الورم ، النمط النسيجي ،العقد والنقائل	المعالجة التشعيعية الإجماليّة (غري)
CG-I جنيني	0
CG-I سنخي	36
CG-IIA	36
CG-IIB/C (مع تشعيع أماكن العقد المصابة)	41,4
CG-III (حجاج)	45
CG-III (بقية الأماكن)	50,4
CG-IV	50,4
Second Look مع حواف سلبية	36
Second Look مع حواف ايجابية	41,4
النقائل الرئوية	18-14
نقيلة عظمية	60-50
الكبد	30-25
عقد لمفية مصابة مُستأصَلة أو بحالة هجوع تام	41,4
عقد لمفية مصابة غير مُستأصَلة أو تحوي بقايا ورميّة	50,4

الجدول (5) : جرعات المعالجة التشعيعية الإجماليّة [3]

العلاج الكيماويّ

كان لإدخال المعالجة الكيماويّة لهذا الورم أثراً كبيراً في تحسين مُعدَّلات البقيا على قيد الحياة، وأكثر ما لُوحِظ هذا التأثير في المرضى من المجموعة (CG II)، (CGIII) ، حيث كان للمعالجة الكيماويّة أثراً كبيراً في التخلّص من البقايا المجهريّة وحتى العيانيّة أيضاً.يجب البدء بالمعالجة الكيماويّة بكل الحالات باكراً ما أمكن بعد وضع التشخيص. [1]

تتضمّن الأدوية الكيماويّة الأكثر إستخداماً في علاج الغرن العضليّ المُخطَّط كلا من (vincristine ، actinomycin-d ، cyclophosphamide) . [2]

و تتضمّن الأدوية الكيماويّة الفعالة الأخرى مايلي :

(Ifosfamide، Vinorelbine ، Etoposide، Doxorubicin،Carboplatin ،Topotecan ،Irinotecan)[2]

وُضِعت العديد من البروتوكولات العلاجيّة حسب مجموعات الخطورة .

المجموعة منخفضة الخطورة

قُسِّمت هذه المجموعة حسب (COG)إلى مجموعتين A ، B

قامت (IRS-V) بتطبيق بروتوكول D9602 [47] كمايلي :

المجموعة A : طُبِّق لهم (VA) على مدى (45) أسبوع، مع معالجة تشعيعيّة بوجود مجموعة (CG II) ، (CG III) ، حقّق مرضى هذه المجموعة FFS- 5 سنوات = 89 %.

المجموعة B : طُبِّق لهم (VAC) على مدى (45) أسبوع، مع معالجة تشعيعيّة بوجود مجموعة (CG II) ، (CG III) وحقّق مرضى هذه المجموعة FFS- 5 سنوات = 85 %.

ثمّ قامت (COG) في دراستها الحديثة بتطبيق بروتوكول ARST0331 والّذي كان الهدف منه تخفيض الجرعة التراكميّة من Cyclophosphamide وإنقاص المدة العلاجيّة كمايلي[48] :

المجموعة A : طُبِّق لهم (4) حلقات (VAC) بجرعة Cyclophosphamide (2,2 غ/ م)، ثم (4) حلقات (VA) على مدى (24) أسبوع، مع معالجة تشعيعيّة بوجود مجموعة (CG II) ، (CG III) ،حقّق مرضى هذه المجموعة FFS– 5 سنوات =87 %

المجموعة B : طُبِّق لهم(4) حلقات (VAC) بجرعة Cyclophosphamide (1,2غ/م) ، ثم (12) حلقة (VA) على مدى(48) أسبوع، مع معالجة تشعيعيّة بوجود مجموعة(CG II) ، (CG III) النتائج لم تصدر بعد.

المجموعة متوسطة الخطورة

قامت IRS–V بتطبيق بروتوكول D9803 [49] وذلك بمقارنة (VAC) مع إعطاء (VAC) بالتناوب مع (VTC) خلال (42) أسبوع، مع إعطاء معالجة تشعيعيّة.

لُوحِظت نفس النتائج تقريباً بين مجموعتي الدراسة، حيث كانت

FFS– 4سنوات (73%)، (68%)على التوالي.

ثم قامت (COG) في دراستها الحديثة بتطبيق بروتوكول ARST0531 [3] وذلك بمقارنة (VAC) مع إعطاء (VAC) بالتناوب مع (VI)، خلال (42) أسبوع، مع إعطاء معالجة تشعيعيّة.

لُوحِظت نفس النتائج تقريباً في FFS بين مجموعتي الدراسة، لكن التثبّط النقوي وحمّى نقص العدلات كانت أقل في (VAC) بالتناوب مع (VI).

المجموعة عالية الخطورة

قامت (COG) بتطبيق بروتوكول ARST0431 [3] وذلك بإضافة (VI) (Vincristine + Irinotecan) إلى (IE / VDC) (Vincristine +Doxorubicin+ Cyclophosphamide) (Ifosfamide + Etoposide) على مدى (54) أسبوع، كانت FFS– 18شهر = 66 %.

ثمّ قامت بتطبيق بروتوكول ARST08P1 وذلك لتقييم إضافة العوامل الحديثة مثل Cixutumumab مع أو بدون Temozolamide إلى المعالجة السابقة (VI) مع (IE / VDC). [3]

أظهرت الدراسة أنّه لا مانع من إضافة العوامل السابقة مع ملاحظة أنّ FFS في Cixutumumab أعلى منه عند إضافة Temozolamide. [3]

إنّ المعالجة بجرعات عالية من المعالجة الكيماويّة مع زرع نقي عظم ذاتي أو خلايا جذعية من الدم المحيطي عند المرضى الّذين لديهم خطورة عالية مع نقائل بعيدة عند التشخيص حسّنت النتائج العلاجيّة عند بعض المرضى. [50]

تركّز بروتوكولات علاجيّة أخرى مثل بروتوكول (EpSSG) على المعالجة الثنائية ب (VA) عند المرضى منخفضي الخطورة و إضافة (Doxorubicin) عند المرضى عاليي الخطورة وتجربة الصيانة بإستخدام (Vinorelbine+ cyclophosphamide) عند المرضى عاليي الخطورة الّذين حقّقوا هجوعاً كاملاً بعد العلاج الكيماويّ. [8،9]

<u>المعالجات الجديدة</u> :

إنّ الدراسات الحديثة لفهم الأساس البيولوجي في الغرن العضليّ المُخطَّط قد أدّت إلى إمكانيّة تطبيق طرق علاجيّة جديدة مثل المعالجة المناعية النوعية والمعالجة الهدفيّة. [2]

هناك بروتينات داخل خلويّة تُقدَّم على سطح الخلية الورميّة وتكون مُستهدَفة من قبل الخلايا اللمفاوية التائيّة السامّة، على سبيل المثال؛ يكون الببتيد الناتج عن طفرة (P53) وبروتين (PF) الناتج عن الإزفاء t(2;13) هدفاً للخلايا اللمفاوية التائيّة السامّة في الطرق العلاجيّة الجديدة. [52,53,54]

بسبب وجود إفراز ذاتي ل (IGF-2) من قبل الخلايا الورميّة فإنّ قطع هذا الطريق يقدّم طريقة مُحتمَلة للسيطرة على الورم. ومن الطرق العلاجيّة الأخرى حصار مستقبلات(IGF-1) ومستقبلات تيروزين كيناز والّتي تتواسط تفعيل الإشارات من (IGF-2). [61،60،58،56،51]

طُبِّقت طرق علاجيّة جديدة على العديد من الأورام الصلبة وأظهرت نتائج واعدة مثل الأدوية المثبّطة لتشكّل الأوعية والّتي تُستخدَم فيها أضداد وحيدة النسيلة ضد (VEGF).

يمكن تلخيص المعالجة المناعيّة والهدفيّة كالتالي :

1 - أدوية حاصرة لمستقبلات IGF-1 مثل Cixutumumab . [59]

2 - مثبطات تشكل أوعية جديدة مثل Sorafenib-Bevacizumab . [55,57]

3 - أدوية تستهدف بروتين ALK مثل Crizotinib. [2]

4- أدوية تستهدف بروتين mTOR مثل Temsirolimus-Everolimus.[2]

توضّعات خاصّة

الرأس والعنق

يُعتبَر المرنان المغناطيسي الوسيلة المُفَضَّلة لتقييم أورام الرأس والعنق. أغلب الأورام في الرأس والعنق تكون من المجموعة (CG III). على العموم تكون الإستراتيجية المُتَّبعة للتدبير بإجراء خزعة تشخيصيّة

ثم تطبيق المعالجة الكيماويّة والتشعيعيّة ثم إستئصال الورم المتبّقي ثم معالجة كيماويّة إضافيّة وذلك حسب الموجودات النسيجيّة. [2]

الأورام جانب السحايا

يُعتبر المرنان المغناطيسي الوسيلة المُفَضَّلة لتقييم الأورام المجاورة للسحايا، كما أنّ فحص السائل الدماغي الشوكي لتحرّي الخلايا الورميّة يُعتَبر أمراً ملزِماً عند التشخيص. يُطبَّق العلاج الكيماويّ البدئي ثم يُجرى إستئصال جراحيّ كامل إن أمكن بدون عيوب تجميليّة أو وظيفيّة، ويُعتَبر العلاج التشعيعيّ علاجاً ضروريّاً ويُطبَّق عادةً في الأسبوع (13) من بدء المعالجة الكيماويّة. إذا كان الورم ممتدّاً إلى الجملة العصبيّة المركزيّة يجب تطبيق المعالجة التشعيعيّة مكان الإصابة فقط، أمّا بوجود إمتداد للورم إلى الجملة العصبيّة المركزيّة مع وجود خلايا ورميّة في السائل الدماغي الشوكي يُستطب تطبيق المعالجة التشعيعيّة على مكان الإصابة و القحف والنخاع مع حقن أدوية كيماويّة في السائل الدماغي الشوكي. [2]

الحجاج

أغلب أورام الحجاج تكون مُوَضَّعة ومن المجموعة (CGIII) ومن النمط الجنينيّ وجيّدة الإنذار.

يُجرَى لهم خزعة تشخيصيّة ثم تُطبَّق المعالجة الكيماويّة و التشعيعيّة المشتركة، ويُحتَفظ بالإستئصال الجراحيّ اللاّحق للمرضى غير المستجيبين للعلاج الكيماويّ والتشعيعي الّذين لديهم بقايا ورميّة و للمرضى الّذين ينكسون نكساً موضعيّاً. [62]

الحوض

يُعتبر المرنان المغناطيسي الوسيلة المُفَضَّلة لتقييم أورام المثانة والبروستات، غالباً تكون أورام الحوض على حساب السبيل البوليّ التناسليّ. يجب إجراء تنظير للمثانة عند التشخيص وخلال المتابعة بعد إنهاء العلاج. يُجرى لهؤلاء المرضى خزعة تشخيصيّة ثم علاج كيماويّ هجومي ثم تُجرى الجراحة الثانويّة (second look). إذا كان الإستئصال الجراحيّ كاملاً بدون بقايا عيانيّة ومجهريّة يمكن الإكتفاء بالعلاج الكيماويّ لوحده بعد الجراحة، أمّا إذا كان الاستئصال غير كامل يجب تطبيق العلاج الكيماويّ والتشعيعيّ (Brachy therapy) بعد الجراحة . [2]

الفرج والمهبل والرحم

نادراً ما يُستَطب الاستئصال الجراحيّ فيها عند التشخيص. تكون أورام المهبل من النمط الجنينيّ وجيّدة الإنذار عادةً، ويمكن الإكتفاء بالمعالجة الكيماويّة بدون جراحة أو تشعيع لاحق إذا حقّقت هجوعاً كاملاً، إمّا إذا وُجِدت بقايا ورميّة بعد المعالجة الكيماويّة المبدئيّة يكون الخيار العلاجي إمّا التشعيع (Brachy therapy) أو إستئصال المهبل القسمي. [63]

جانب الخصية

يُستَطب في أورام جانب الخصية استئصال الخصية بشكل جذري.

بوجود إصابة في الصفن يُستَطب استئصال الصفن مع أخذ خزعات من العقد اللمفيّة الناحيّة، وتُطبّق المعالجة التشعيعيّة في المجموعات CG(II,III) ثم العلاج الكيماويّ. [2]

الأطراف

يجب إجراء إستئصال كامل في أورام الاطراف مع أخذ خزعات من العقد اللمفيّة الناحيّة ويُطبَّق العلاج الكيماويّ مع تطبيق المعالجة التشعيعيّة على مكان الورم والعقد اللمفيّة الإيجابيّة والسلبيّة المجاورة لها. [2]

النكس (Relapse)

إنّ تدبير الورم الناكس أو غير المستجيب يعتبر أمراً غايةً في الصعوبة. على الرغم من أنّ النكس نادراً ما يحدث بعد (4) سنوات من التشخيص إلاّ أنّه قد يحدث بعد عدة سنوات من التشخيص.

أغلب حالات النكس تحدث خلال(2– 3) سنوات من التشخيص. يجب توثيق النكس بإجراء خزعة من الكتلة الورميّة الناكسة، كما يجب إجراء إستقصاءات شعاعيّة (صور بسيطة، طبقي محوري أو رنين مغناطيسي) لتقييم مكان الورم البدئيّ والرئة وأي مكان مشبوه للنكس بناءً على الموجودات السريريّة، وبوجود إضطراب دموي يجب إجراء بزل نقي مع خزعة نقي عظم. [64]

بعد تأكيد النكس بالفحص النسيجي للخزعة هناك عدّة عوامل يجب أخذها بعين الإعتبار قبل صياغة خطّة علاجيّة للورم الناكس وتتضمّن(إمتداد الورم عند التشخيص ، إمتداد الورم عند النكس إذا كان مُوَضَّعاً أو منتشراً ،الطرق العلاجيّة المُتَّبعة مسبقاً،توقيت حدوث النكس بعد إنهاء المعالجة) . [64]

إنّ الطريقة المثاليّة لتدبير الورم الناكس لاتزال غير معروفة، ولكن يمكن القول بأنّ الإستراتيجيّة المُتَّبعة لتدبير الورم الناكس تكون بالإستئصال الجراحيّ للكتلة الورميّة إن أمكن متبوعاً بالعلاج الكيماويّ والتشعيعيّ . [64]

يجب إستخدام أدوية كيماويّة لم تكن موجودة في النظام العلاجي السابق قبل النكس، وفيمايلي جدول ببعض الأنظمة العلاجيّة الّتي يمكن تطبيقها عند المرضى الناكسين.

النظام العلاجي	الادوية المستخدمة	الجرعة	الأيام
1	Irinotecan	50 ملغ / م / اليوم وريدي	1-5
	Temozolomide	100ملغ / م / اليوم فموي	1-5
2	Vinorelbine	20-30 ملغ/ م/ اليوم وريدي	1، 8
	Irinotecan	20ملغ / م / اليوم وريدي	1-5 ثم 8-12
3	Vinorelbine	25 ملغ / م / اليوم وريدي	1،8،15
	Cyclophosphamide	25ملغ / م / اليوم فموي	1-28

الجدول (6) : الأنظمة العلاجيّة عند المرضى الناكسين[65،66]

بوجود نكس مُوَضَّع يجب أن يُؤخَذ بعين الإعتبار طرق علاجيّة مُشدّدة متعدّدة الأنماط. أعلى مُعدَّلات البقيا الّتي يمكن تحقيقها تكون في الأورام من النمط النسيجي الجنيني والمرحلة السريريّة(1) والمجموعة (CG-I) وذلك بالاستئصال الجراحيّ الكامل متبوعاً بالمعالجة الكيماويّة والتشعيعيّة.

وبعكس النكس المُوَضَّع تكون مُعدَّلات البقيا في النكس المنتشر قليلة.الإستئصال الجراحيّ للنقائل غير مفيد كإجراء شافي. يُحتَفظ ببعض الإجراءات الجراحيّة لأغراض تلطيفيّة .تكون المعالجة الكيماويّة هي الطريقة الأساسيّة ويمكن تطبيق المعالجةالتشعيعيّة على الكتل المُسبِّبة للألم أو الضاغطة على النخاع الشوكي. [64]

تشير عدّة دراسات حديثة أنّه لا يوجد فائدة مرجُوّة من المعالجة الكيماويّة بجرعات عالية مع زرع نقي العظم الذاتي عند المرضى الناكسين. [9]

الدراسة العمليّة

هدف الدراسة

1- تهدفُ الدراسة إلى تسليط الضوء على العوامل الإنذاريّة عند مرضى الغرن العضليّ المُخطَّط عند الأطفال والّتي تتضمّن :

- العمرعند التشخيص
- المكان البدئي للورم
- النمط النسيجيّ
- حجم الورم
- إصابة العقد اللمفيّة
- النقائل البعيدة
- المرحلة السريريّة
- المجموعة CG

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

2- مقارنة نتائج الدراسة مع الدراسات الأخرى .

مكان وزمان الدراسة

أُجرِيت الدراسة على المرضى الّذين شُخِّص لهم الغرن العضليّ المُخطَّط في شعبة أمراض الدم والأورام في مشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق من تاريخ 2004 /1/1 وحتى 2014/1/1 .

تصميم الدراسة

دراسة راجعة للحالات الّتي شُخِّصت خلال الفترة المذكورة.

مجموعة الدراسة

جميع الأطفال الّذين شُخِّص لهم الغرن العضليّ المُخطَّط في مشفى الأطفال الجامعيّ بدمشق من عمر شهر وحتى (14) سنة.

تمّ استبعاد الحالات التالية من عيّنة الدراسة :

• الإنقطاع عن المعالجة.

• الحالات الّتي تعذّر إمكانيّة متابعتها خلال (3) سنوات من التشخيص.

طريقة الدراسة

العودة إلى سجلاّت المرضى الّذين شُخِّص لهم الغرن العضليّ المُخطَّط خلال الفترة المذكورة وتوثيق البيانات التالية :

• إسم المريض • تاريخ التشخيص • الجنس • العمرعند التشخيص • النمط النسيجي

• المكان البدئي للورم • حجم الورم • إصابة العقد اللمفيّة • النقائل البعيدة

• المرحلة السريريّة • المجموعة CG • تاريخ آخر متابعة • تاريخ الوفاة • سبب الوفاة

ثمّ دراسة العوامل الإنذاريّة كمايلي :

- تقسيم عيّنة الدراسة وفق كل عامل إنذاريّ إلى مجموعات.
- حساب مُعدَّل البقيا الإجماليّ لمدة 3 سنوات (overall survival -3 years) لكل مجموعة من المجموعات السابقة.
- إعتماد البرنامج الإحصائي (SPSS) وإستخدام طريقة (Kaplan Meir) في تحديد زمن البقيا وحساب(p-value) للمقارنة بين المجموعات ومعرفة المصداقيّة الإحصائيّة للفروق في البقيا .

النتائج

أُجرِيت الدراسة على (54) مريض شُخِّص لهم الغرن العضليّ المُخطَّط في شعبة أمراض الدم والأورام.

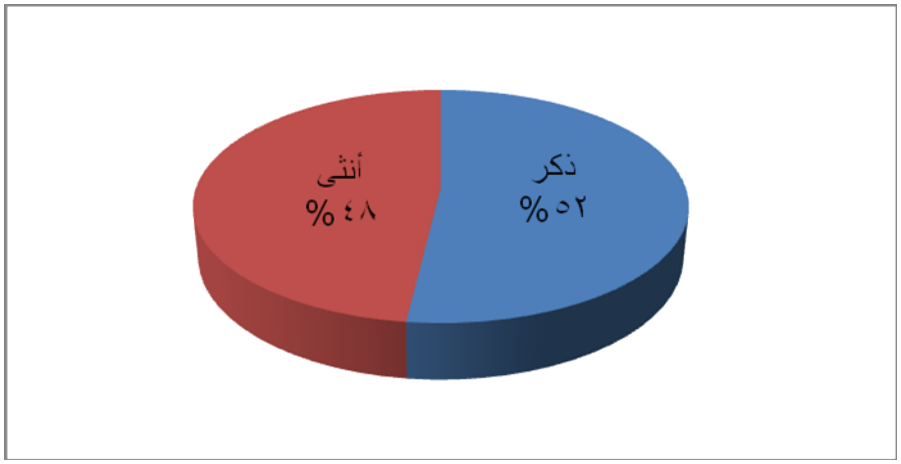
- بلغ عدد المصابين الذكور (28) مريض، بنسبة (51,9 %).

وعدد المصابات الإناث (26) مريضة، بنسبة (48,1 %)

إصابة الذكور أعلى بقليل من إصابة الاناث بنسبة (1:1,1)

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكر	28	% 51,9
أنثى	26	% 48,1

الجدول (7) : نسبة الإصابة بالورم حسب الجنس



الشكل (7) : توزّع الإصابة حسب الجنس

- بلغ مُعدَّل البقيا الإجماليّ لمدة 3 سنوات حوالي (44,5 %)

• عند دراسة العوامل الإنذاريّة ظهرت لدينا النتائج التالية:

العمر

بلغ مُتوسِّط العمر عند تشخيص الورم حوالي (4,5) سنة .

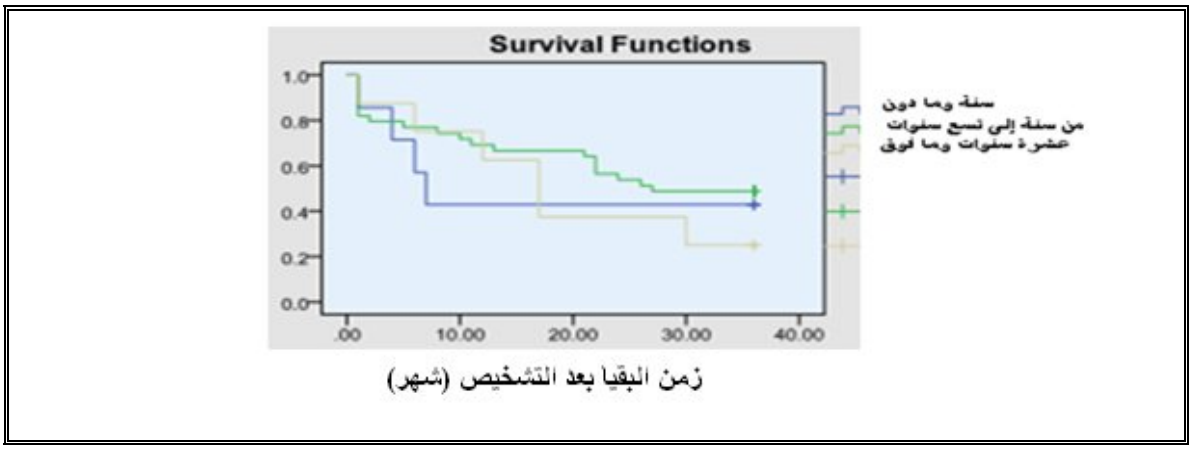
قُسِّمت عيّنة الدراسة حسب العمر عند التشخيص إلى (3) مجموعات كمايلي :

• سنة وما دون • من سنة إلى تسع سنوات • عشرة سنوات وما فوق

حقّق مرضى المجموعة (من سنة إلى تسع سنوات) أعلى مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل(49 %) و حقّق مرضى المجموعة (سنة ومادون) مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (43 %) ، فيما حقّق مرضى المجموعة (عشرة سنوات وما فوق) أقلّ مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل (25 %) .

العمر	العدد	النسبة المئوية	مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات
سنة وما دون	7	% 12,9	% 43
من سنة إلى تسع سنوات	39	% 72،2	% 49
عشرة سنوات وما فوق	8	% 14,8	% 25

الجدول (9) : نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب العمر



الشكل(9) : الرسم البياني للفروق في البقيا حسب العمر

العمر	سنة و ما دون	سنة إلى تسع سنوات	عشرة سنوات وما فوق
سنة وما دون	--------	0,57	0,047
سنة إلى تسع سنوات	0,57	--------	0,04
عشرة سنوات وما فوق	0,047	0,04	--------

الجدول (10) : p-value بين المجموعات العمرية

يتبيّن من الجدول السابق عدم وجود فروق مُهمّة إحصائيّاً في مُعدَّل البقيا لمدة (3) سنوات حسب العمر بين المجموعة (سنة وما دون) والمجموعة (من سنة إلى9 سنوات) حيث كانت (0,05<p- value) ، بينما لُوحِظ أنّ هناك فرق إحصائيّ هام في مُعدَّل البقيا بين المجموعتين السابقتين ومجموعة (10سنوات فما فوق).

النمط النسيجيّ

قُسِّمت عيّنة الدراسة حسب النمط النسيجيّ للورم إلى المجموعات التالية :

• النمط الجنينيّ • النمط العنقوديّ • النمط مغزليّ الخلايا • النمط السنخيّ

حقّق مرضى النمط مغزليّ الخلايا أعلى مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل (100%) ، وحقّق مرضى النمط العنقوديّ مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (75%) ، بينما كان مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات لدى مرضى النمط الجنيني (45%)، فيما حقّق مرضى النمط السنخي أقلّ مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل (22%).

النمط النسيجي	العدد	النسبة المئوية	مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات
مغزلي الخلايا	1	% 1,8	% 100
عنقودي	4	% 7,2	% 75
جنيني	40	% 74	% 45
سنخي	9	% 16,6	% 22

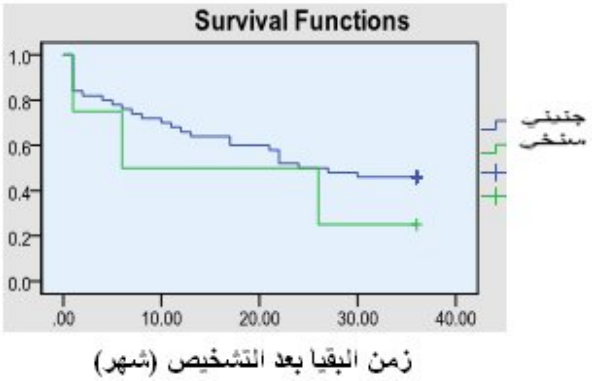
الجدول (11) : نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب النمط النسيجي

وُضِعت حالات النمط العنقودي ومغزلي الخلايا مع النمط الجنيني في مجموعة واحدة وذلك لإجراء مقارنة إحصائيّة أفضل مع مجموعة النمط السنخي .

حقّق مرضى النمط الجنيني مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (49%)، وحقق مرضى النمط السنخي مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (22%) .

النمط النسيجي	العدد	النسبة المئوية	مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات	p- value
جنيني	45	83 %	49%	0,04
سنخي	9	17 %	22 %	

الجدول (12) : نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب النمط النسيجيّ



الشكل (10): الرسم البياني للفروق في البقيا حسب النمط النسيجي

يتبيّن من الجدول السابق وجود فرق هام إحصائيّاً في مُعدَّل البقيا حسب النمط النسيجي .

أي أنّ الأورام من النمط الجنيني ذات مُعدَّل بقيا أفضل من النمط السنخي.

المكان البدئيّ للورم

قُسِّمت عيّنة الدراسة حسب المكان البدئيّ للورم إلى المجموعات التالية :

- الحجاج • الرأس والعنق مجاور السحايا • الرأس والعنق غير مجاور للسحايا
- المثانة • البروستات • المهبل • جانب الخصية • العجان
- الجذع • الأطراف • داخل الصدر • خلف البريتوان • الكبد

حقّق مرضى أورام الحجاج وجانب الخصية أعلى مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل (100%) .

كان مُعدَّل البقيا لمدة سنوات في أورام المهبل (67%) .

حقّق مرضى أورام الرأس والعنق غيرمجاورة للسحايا مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (57%) ،فيما كان مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات في أورام الجذع والاطراف والبروستات (50%) .

كان مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات في أورام خلف البريتوان (40%) ، وفي أورام المثانة (12,5%) .

فشل مرضى أورام الرأس والعنق المجاورة للسحايا وأورام الكبد والعجان وداخل الصدر في تحقيق بقيا لمدة 3 سنوات وكانت نسبة الوفيّات (100%) خلال 3 سنوات من التشخيص .

المكان البدئي للورم	العدد	النسبةالمئوية	مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات
الحجاج	4	% 7,4	% 100
جانب الخصية	4	% 7,4	% 100
المهبل	3	% 5,5	% 67
رأس وعنق غير مجاور للسحايا	7	% 12,9	% 57
الجذع	6	% 11,1	% 50
الأطراف	6	% 11,1	% 50
البروستات	2	% 3,7	% 50
خلف البريتوان	5	% 9,2	% 40
المثانة	8	% 14 ،8	% 12 ،5
رأس وعنق مجاور للسحايا	2	% 3,7	% 0
العجان	2	% 3,7	% 0
الكبد	2	% 3,7	% 0
داخل الصدر	3	% 5,5	% 0

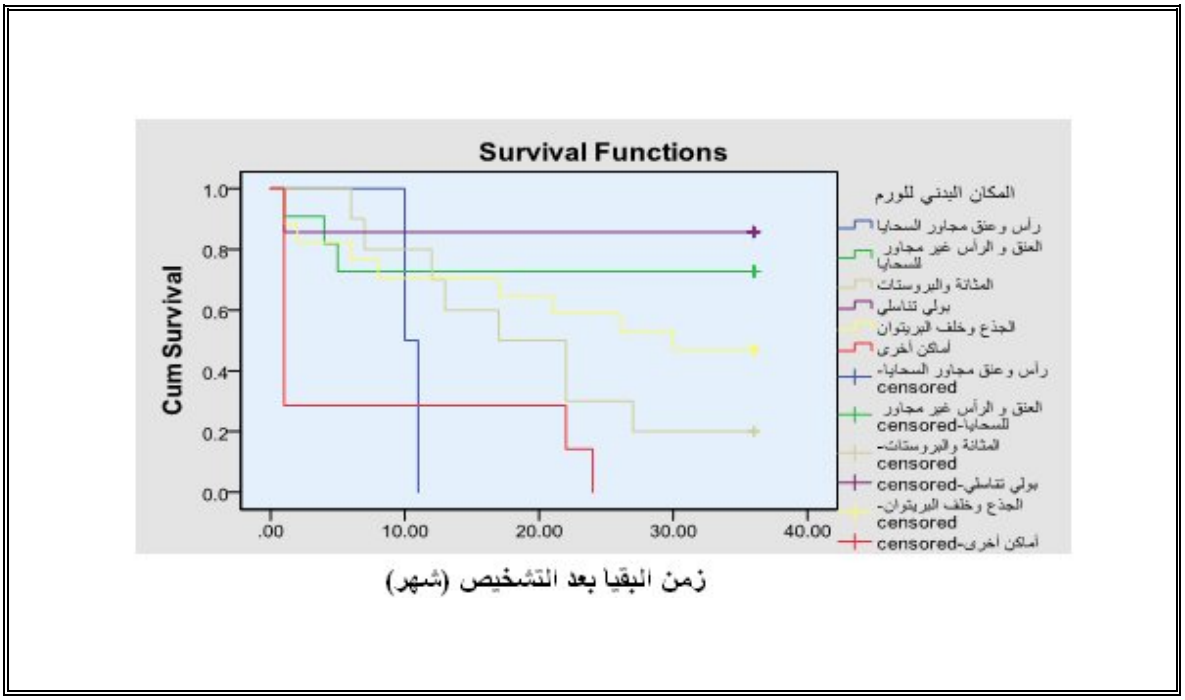
الجدول (13) : نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب المكان البدئي للورم

ثم قُسِّمت عينة الدراسة إلى المجموعات التالية وحُسِبت الفروقات الإحصائيّة في مُعدَّل البقيا :

- أورام الرأس والعنق غير المجاورة للسحايا وأورام الحجاج
- أورام الرأس والعنق المجاورة للسحايا
- أورام المثانة والبروستات
- أورام جانب الخصية والمهبل
- أورام الجذع والأطراف وخلف البريتوان
- أخرى (العجان والكبد وداخل الصدر)

المكان البدئي للورم	رأس وعنق مجاور للسحايا	رأس وعنق غير مجاور للسحايا مع حجاج	المثانة و البروستات	جانب الخصية والمهبل	الجذع والأطراف و خلف البريتوان	أماكن أخرى
رأس وعنق مجاور للسحايا	----------	0,01	0,07	0,04	0,154	0,95
رأس وعنق غير مجاور للسحايا مع حجاج	0,01	----------	0,06	0,56	0,04	0,001
المثانة والبروستات	0,07	0,06	----------	0,02	0,25	0,06
جانب الخصية والمهبل	0,04	0,56	0,02	----------	0,046	0,001
الجذع و الاطراف و خلف البريتوان	0,154	0,04	0,25	0,04	----------	0,003
أماكن أخرى	0,95	0,001	0,06	0,001	0,003	----------

الجدول (14) : p-value بين مجموعات المكان البدئي للورم



الشكل (11) : الرسم البياني للفروق في البقيا حسب المكان البدئيّ للورم

يتبيّن من الجدول السابق مايلي:

- وجود فرق إحصائيّ جوهريّ في مُعدَّل البقيا في أورام الرأس والعنق (الأورام غيرالمجاورة للسحايا وأورام الحجاج ذات مُعدَّل بقيا أفضل من الأورام المجاورة للسحايا).
- وجود فرق إحصائيّ جوهريّ في مُعدَّل البقيا في أورام السبيل البولي التناسلي (أورام المهبل وجانب الخصية ذات مُعدَّل بقيا أفضل من أورام المثانة والبروستات).
- وجود فرق إحصائيّ جوهريّ في مُعدَّل البقيا يجعل أورام الجذع والأطراف وخلف البريتوان ذات مُعدَّل بقيا أعلى من أورام العجان والكبد وداخل الصدر.
- عدم وجود فرق إحصائيّ جوهريّ في مُعدَّل البقيا بين أورام الحجاج والرأس والعنق غير المجاورة للسحايا وجانب الخصية والمهبل.
- وجود فرق إحصائيّ جوهريّ في مُعدَّل البقيا يجعل أورام الرأس والعنق غير المجاورة للسحايا وأورام الحجاج و أورام جانب الخصية وأورام المهبل ذات مُعدَّل بقيا أعلى من أورام الجذع وأورام الأطراف وخلف البريتوان.
- عدم وجود فرق إحصائيّ جوهريّ في مُعدَّل البقيا بين أورام الرأس والعنق المجاورة للسحايا وأورام العجان وأورام الكبد وأورام داخل الصدر.

حجم الورم

قُسِّمت عيّنة الدراسة حسب القطر الورمي إلى مجموعتين :

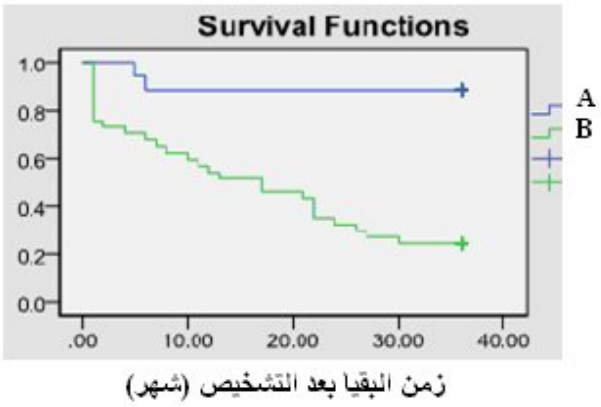
- A : قطر الورم ≥ 5 سم
- B :قطر الورم > 5 سم

حقّق مرضى المجموعة A مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (88 %)

حقّق مرضى المجموعة B مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (24 %)

القطر الورمي	العدد	النسبة المئوية	مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات	p-value
A	**17**	**% 31,4**	**% 88**	**0,001**
B	**37**	**% 68,6**	**% 24**	

الجدول (15) : نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب القطر الورمي



الشكل (12) : الرسم البياني للفروق في البقيا حسب القطر الورمي

يتبيّن ممّا سبق وجود فرق إحصائيّ في مُعدَّل البقيا حسب قطر الورم مع ملاحظة أنّ الأورام (A) ذات مُعدَّل بقيا أعلى من الأورام (B) .

العقد اللمفيّة

قُسِّمت عيّنة الدراسة حسب إصابة العقد اللمفيّة إلى المجموعات التالية :

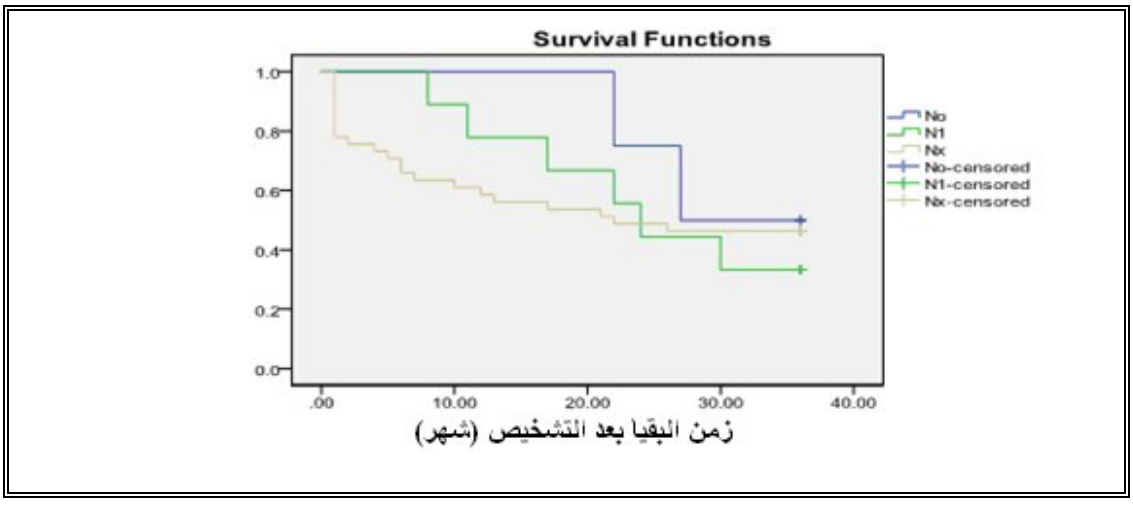
- N0 : لايوجد إصابة إرتشاحية في العقد اللمفيّة
- Nx : إصابة العقد اللمفيّة غيرمعروفة
- N1 : إصابة ارتشاحية في العقد اللمفيّة الناحية

كان مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات في المجموعة (N0) = 50 % و في المجموعة (N1) = 33 %

و في المجموعة (Nx) =46 %

العقد اللمفيّة	العدد	النسبة المئوية	مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات	p-value
No	4	% 7	% 50	0,48
Nx	41	% 76	% 46	
N1	9	% 17	% 33	

الجدول (16) : نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب العقد اللمفيّة



الشكل (13) : الرسم البياني للفروق في البقيا حسب العقد اللمفيّة

يتبيّن مما سبق عدم وجود فارق إحصائيّ هامّ في مُعدَّل البقيا بين المجموعات الثلاث.

النقائل البعيدة

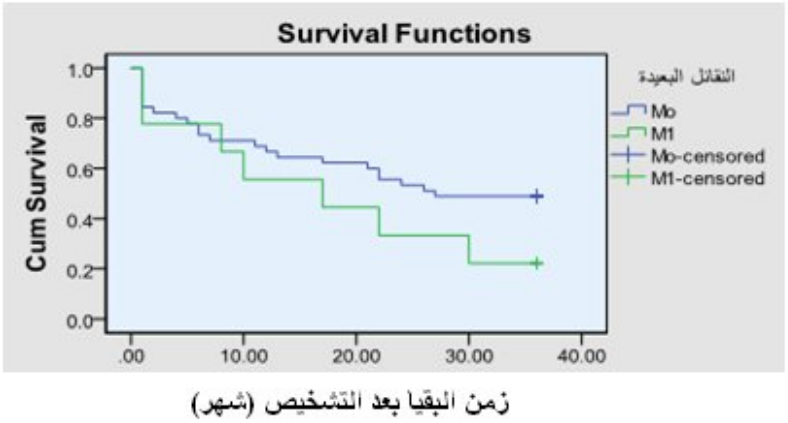
قُسِّمت عيّنة الدراسة حسب النقائل البعيدة إلى مجموعتين :

• M0 : لا يوجد نقائل بعيدة • M1 : يوجد نقائل بعيدة

كان مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات في المجموعة (M0) = 49 % وفي المجموعة (M1)= 22 %

النقائل البعيدة	العدد	النسبةالمئوية	مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات	p-value
Mo	45	% 83,3	% 49	0,04
M1	9	% 16,7	% 22	

الجدول (17) : نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب النقائل البعيدة



الشكل (14) : الرسم البياني للفروق في البقيا حسب النقائل البعيدة

يتبيّن من الجدول السابق وجود فرق إحصائيّ هام في مُعدَّل البقيا حسب النقائل البعيدة ، أي أنّ المرضى الّذين ليس لديهم نقائل بعيدة عند التشخيص يحققون مُعدَّل بقيا أعلى من المرضى الّذين لديهم نقائل بعيدة.

المرحلة السريريّة (Stage)

تمّ إعتماد تصنيف (TNM pretreatment staging) في تقسيم عيّنة الدراسة حسب المرحلة السريريّة إلى 4 مجموعات : • Stage 1 • Stage 2 • Stage 3 • Stage4

حقّق مرضى (Stage 1) أعلى مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل (76 %) ،

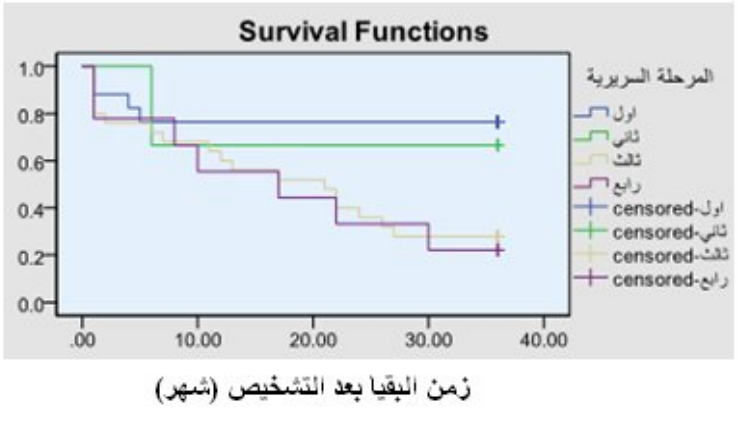
و حقّق مرضى (Stage 2) مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (67 %) .

كان مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات عند مرضى (Stage 3) حوالي (28 %) ،

فيما حقق مرضى (Stage4) أقل مُعدَّل بقيا بمُعدَّل (22 %) .

المرحلة السريريّة	العدد	النسبة المئوية	مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات
Stage 1	17	% 31,4	% 76
Stage 2	3	% 5,5	% 67
Stage 3	25	% 46,2	% 28
Stage 4	9	% 16,6	% 22

الجدول (18) : نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب المرحلة السريريّة



الشكل (15) : الرسم البياني للفروق في البقيا حسب المرحلة السريريّة

المرحلة السريريّة	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage4
Stage 1	----------	0,8	0,007	0,016
Stage 2	0,8	----------	0,3	0,3
Stage 3	0,007	0,3	----------	0,8
Stage4	0,016	0,3	0,8	----------

الجدول (19) : p-value بين مجموعات المرحلة السريريّة

يتبيّن ممّا سبق وجود فرق إحصائيّ هام في مُعدَّل البقيا حسب المرحلة السريريّة وذلك فقط بين المرحلة السريريّة(1) والمرحلة (3)، وكذلك بين المرحلة (1) والمرحلة (4)، ولم يكن هناك فارقاً جوهريّاً بين المرحلة السريريّة(2) والمراحل الأخرى . أي أن مرضى المرحلة السريريّة(1) يحقّقون أعلى مُعدَّل بقيا، بينما يكون لدى مرضى المراحل السريريّة(3)،(4) أقل مُعدَّلات البقيا لمدة 3 سنوات.

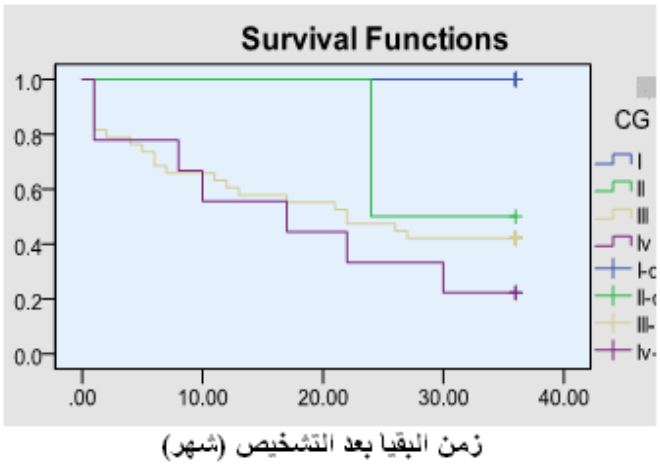
المجموعة (CG)

تمّ إعتماد تصنيف (**Surgicopathologic Staging System**) في تقسيم عيّنة الدراسة إلى 4 مجموعات : • CG-I • CG-II • CG-III • CG-IV

حقّق مرضى (CG-I) أعلى مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل (100%) ،
و حقّق مرضى (CG-II) مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (50 %) .
كان مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات عند مرضى (CG-III) حوالي (42,1%) ،
فيما حقّق مرضى (CG-IV) أقل مُعدَّل بقيا بمُعدَّل (22,2%)

المجموعة	العدد	النسبة المئوية	مُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات
CG-I	5	% 9,2	% 100
CG-II	2	% 3,7	% 50
CG-III	38	% 70,3	% 42.1
CG-IV	9	% 16,8	% 22.2

الجدول (20) : نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب المجموعة CG



الشكل (16) : الرسم البياني للفروق في البقيا حسب المجموعة CG

المجموعة CG	CG-I	CG-II	CG-III	CG-IV
CG-I	----------	0,1	0,03	0,01
CG-II	0,1	----------	0,6	0,3
CG-III	0,03	0,6	----------	0,4
CG-IV	0,01	0,3	0,4	----------

الجدول (21) : p-value بين مجموعات CG

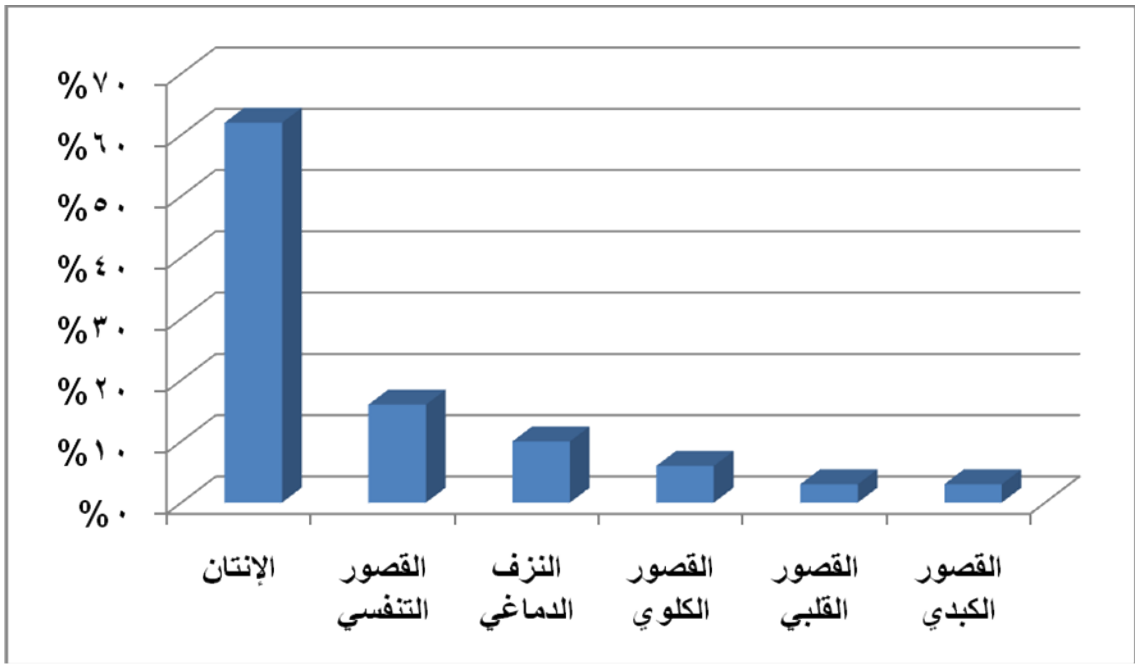
يتبّين ممّا سبق وجود فرق إحصائيّ هامّ في مُعدَّل البقيا حسب المجموعة CG وذلك فقط بين(CG-I) و (CG-III)، وكذلك بين(CG-I) و (CG-IV).

ولم يكن هناك فارقاً إحصائيّاً جوهريّاً بين (CG-II) والمجموعات الأخرى. أي أنّ مرضى المجموعة (CG-I) يحقّقون أعلى مُعدَّل بقيا، بينما يكون لدى مرضى المجموعات (CG-III)، (CG-IV) أقل مُعدَّلات البقيا لمدة 3 سنوات .

• كان الإنتان سبباً رئيسيّاً للوفاة بنسبة (62 %) ، تنوّعت الأسباب الاخرى للوفاة كمايلي :

سبب الوفاة	الإنتان	القصورالتنفسي	النزف الدماغي	القصور الكلوي	القصور القلبي	القصورالكبدي
النسبة المئوية	% 62	% 16	% 10	% 6	% 3	% 3

الجدول (8) : النسب المئويّة لأسباب الوفاة



الشكل (8) : النسب المئوية لأسباب الوفاة

المُناقشة

يُعتَبر الغرن العضليّ المُخطَّط ورماً عاليَ الخباثة وهو أشيع غرن من أغران النسج الرخوة في أوّل عقدين من العمر.

أُجرِيت دراستنا على (54) مريض. كانت نسبة إصابة الذّكور بالورم أعلى من إصابة الإناث بشكل طفيف بنسبة (1:1,1) .

بلغ مُتوسِّط العمر عند تشخيص الورم حوالي (4,5 سنة) .

بلغ مُعدَّل البقيا الإجماليّ لمدة 3 سنوات حوالي (44,5 %) وكان الإنتان هو السبب الأشيع للوفاة بنسبة (62 %).

في دراستنا لُوحِظ وجود علاقة بين العمرعند التشخيص والبقيا على قيد الحياة، فقد حقّق المرض بعمر(1إلى9سنوات) مُعدَّلا في البقيا لمدة 3 سنوات (49 %) والمرضى بعمر(أقل من سنة) مُعدَّلا في البقيا لمدة3 سنوات (43 %) والمرضى بعمر (10 سنوات فما فوق) مُعدَّلا في البقيا (25 %)، ولم يكن هنك فارقاً إحصائيّاً في مُعدَّل البقيا بين المرضى بعمر(أقل من سنة) والمرضى بعمر (1 إلى 9 سنوات).

تشابه هذا الإستنتاج مع الدراسة المصرية (الأولى) [67] والّتي أظهرت وجود مُعدَّل بقيا أعلى عندالمرضى بعمر(9سنوات فما دون) بمعدل حوالي (69,7%) مقارنةً مع المرضى بعمر (10سنوات فما فوق) بمُعدَّل بقيا (25 %). (p=0,02) .

في دراستنا لُوحِظ وجود علاقة بين النمط النسيجيّ للورم والبقيا على قيد الحياة، فقد حقّق المرضى من النمط الجنيني مُعدَّلاً أعلى في البقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل (49%) مقارنةً مع المرضى من النمط السنخي بمعدّل (22%). تشابه إستنتاجنا مع الدراسة الأوربية (SIOP-MMT89) [68] الّتي أظهرت وجود علاقة بين النمط النسيجي والبقيا، حيث كان مُعدَّل البقيا لمدة 5 سنوات في النمط الجنينيّ (78%) وفي النمط السنخيّ (38%) .

في دراستنا لُوحِظ وجود علاقة بين المكان البدئيّ للورم والبقيا على قيد الحياة، فقد حقّق مرضى أورام جانب الخصية والحجاج أعلى مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل (100%) ثم أورام المهبل بمُعدَّل بقيا حوالي (67%) ثم أورام الجذع والأطراف بمُعدَّل بقيا (50 %)، بينما فشل مرضى أورام الرأس والعنق المجاورة للسحايا وأورام العجان والكبد وداخل الصدر في تحقيق بقيا لمدة 3 سنوات وكانت نسبة الوفاة (100%) خلال 3 سنوات من التشخيص . تشابهت نتائجنا جزئيّاً مع الدراسة الأوربية(SIOP-MMT89) [68] والّتي حقق فيها مرضى أورام المهبل وجانب الخصية أعلى مُعدَّل بقيا لمدة 5 سنوات بمُعدَّل (94%) ثمّ الحجاج بمُعدَّل (85%)، بينما كان مُعدَّل البقيا الأسوأ في الأطراف بمُعدَّل بقيا (46%).

في دراستنا لُوحِظ وجود علاقة بين حجم الورم عند التشخيص والبقيا على قيد الحياة، فقد حقّق المرضى الّذين لديهم قطر ورميّ عند التشخيص A (أقل من 5 سم) مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (88%)مقارنةً مع الأورام B(5سم فما فوق) حيث كان مُعدَّل البقيا لديهم (24%). تشابه إستنتاجنا مع الدراسة الأوربية (SIOP-MMT89) [68] والّتي حقق فيها المرضى A مُعدَّل بقيا لمدة 5 سنوات (79%) والمرضى B (63%). (P<0,01)

في دراسة العلاقة بين إصابة العقد اللمفيّة الناحيّة (N) والبقيا على قيد الحياة لُوحِظ أنّ المرضى الّذين لم يكن لديهم إصابة في العقد الناحيّة(N0) قد حقّقوا مُعدَّلاً أعلى في البقيا لمدة 3 سنوات بمُعدَّل (50 %) مقارنةً مع المرضى الّذين لديهم إصابة في العقد الناحيّة (N1) والّذين كان لديهم مُعدَّل البقيا (33 %)، ولكن لم يكن هذا الفرق في مُعدَّلات البقيا ذو أهميّة إحصائيّة وذلك لصغر عدد المرضى (13 مريض فقط)، بينما كان أغلب المرضى (41 مريض) بدون إصابة معروفة في العقد الناحيّة، أي أنّنا نحتاج لعدد أكبر من الحالات مع التوثيق الدقيق لإصابة العقد اللمفيّة الناحيّة عند التشخيص وذلك لمعرفة الدور الإنذاريّ لإصابة العقد اللمفيّة وتأثيرها على البقيا.

لُوحِظ في دراستنا وجود علاقة بين النقائل البعيدة عند التشخيص والبقيا على قيد الحياة، فقد حقّق مرضى الأورام المُوَضَّعة (M0) مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات(49%) مقارنةً مع مرضى الأورام المنتقلة (M1) والّذين كان لديهم مُعدَّل البقيا (22%). تشابه إستنتاجنا مع عدد من الدراسا ومنها الدراسة المصرية (الأولى) [67] والّتي كان فيها مُعدَّل البقيا عند المرضى(M0) حوالي (83%) والمرضى (M1) حوالي (34%).

في دراستنا شُخِّصت أغلب الحالات في المرحلة السريريّة(3) وذلك بنسبة حوالي (46%)، بينما شكّل مرضى المرحلة السريريّة(2) النسبةالأقل حوالي (6%) ، ولُوحِظ أنّ هناك علاقة بين المرحلة السريريّة والبقيا على قيد الحياة، حيث حقّق المرضى في المرحلة السريريّة(1 Stage) مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات(76%) مقارنةً مع مرضى المرحلة السريريّة(3 Stage) بمُعدَّل (28 %) والمرحلة السريريّة (4 Stage) بمُعدَّل (22%) . نحتاج لعدد حالات أكبر من مرضى المرحلة السريريّة(2 Stage) لإجراء مقارنة إحصائيّة أفضل في فروق البقيا مع مرضى المراحل السريريّة الأخرى.

تشابه إستنتاجنا مع الدراسة الإيرانيّة [69] والّتي حقّق فيها مرضى المرحلة السريريّة (1) و (2) أعلى مُعدَّل بقيا لمدة 5 سنوات بمُعدَّل حوالي (86%) مقارنةً مع المرحلة (3) بمُعدَّل (64%) والمرحلة (4) بمُعدَّل (20%) . (P=0,007)

شُخِّصت أغلب الحالات في دراستنا في المجموعة (CG-III) وذلك بنسبة حوالي (70%)، بينما شكّل مرضى المجموعة (CG-II) النسبة الأقل حوالي (6%). لُوحِظ أنّ هناك علاقة بين المجموعة CG والبقيا على قيد الحياة، حيث حقّق المرضى في المجموعة (CG- 1) مُعدَّل بقيا لمدة 3 سنوات (100%)، فيما كان مُعدَّل البقيا (42%)، (22%) في المجموعات (CG-III) (CG-IV)على التوالي. نحتاج لعدد حالات أكبر من مرضى المجموعة (CG-II) لإجراء مقارنة إحصائيّة أفضل مع مرضى المجموعات الأخرى.

تشابه إستنتاجنا مع الدراسة المصريّة (الثانية)[70] والّتي كانت فيها البقيا لمدة 5 سنوات في المجموعة (CG -I) بمُعدَّل (65%) و المجموعة (CG-II) بمُعدَّل (60%) مقارنةً مع المجموعة (CG - III) بمُعدَّل (35%) والمجموعة (CG -IV) بمُعدَّل (10 %).

الإستنتاج

– تُعتبر العوامل التالية عوامل إنذاريّة في الغرن العضليّ المُخطَّط عند الأطفال وتتضمّن:

• العمر • المكان البدئي • النمط النسيجي • حجم الورم

• النقائل البعيدة • المرحلة السريريّة • المجموعة CG.

– سُجِّلت أفضل النتائج في مُعدَّلات البقيا في:

• الأعمار (أقل من 9 سنوات) .

• أورام جانب الخصية والحجاج والمهبل .

• النمط الجنيني .

• الأورام بقطر أقل من (5) سم .

• غياب النقائل البعيدة .

• المرحلة السريريّة (1) .

• المجموعة (CG-I).

– فيما سُجِّلت أقلّ مُعدَّلات البقيا في :

• الأعمار (10 سنوات فما فوق) .

• الأورام بقطر (5 سم فما فوق) .

• النمط السنخي .

• أورام الرأس والعنق المجاورة للسحايا وأورام العجان والكبد وداخل الصدر.

• المراحل السريريّة المتقدمة (3، 4) • المجموعات (CG III,IV) .

التوصيات

بناءً على ماسبق يمكن التوصية بالأمور التالية :

1) دراسة العوامل الإنذاريّة بشكل دقيق لكل مريض عند التشخيص مع التوثيق الدقيق لإصابة العقد اللمفية في المرضى المُشخَّصين لاحقاً .

2) إجراء دراسات مستقبليّة على العوامل الإنذاريّة بشكل عام تتضمّن عدد أكبر من الحالات في مجموعة الدراسة.

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

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

5) تثقيف الأهل حول الورم والإختلاطات الدوائية .

الجداول الواردة في البحث

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
1	التصنيف العالمي للغرن العضلي المُخطَّط حسب التشريح المرضي	6
2	تصنيف Surgicopathologic Staging System(CG) للغرن العضلي المُخطَّط	18
3	تصنيف Pretreatment Staging (TNM) للغرن العضلي المُخطَّط	19
4	تصنيف مجموعات الخطورة حسب (STS-COG)	22
5	جرعات المعالجة التشعيعية الإجماليّة	26
6	الأنظمة العلاجيّة عند المرضى الناكسين	34
7	نسبة الإصابة بالورم حسب الجنس	38
9	نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب العمر	39
10	p-value بين المجموعات العمرية	40
11	نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب النمط النسيجي	40
12	نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب النمط النسيجي	41
13	نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب المكان البدئي للورم	43
14	p-value بين مجموعات المكان البدئي للورم	44
15	نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب القطر الورمي	46
16	نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب العقد اللمفيّة	47
17	نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب النقائل البعيدة	48
18	نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب المرحلة السريريّة	49
19	p-value بين مجموعات المرحلة السريريّة	50
20	نسبة الإصابة ومُعدَّل البقيا لمدة 3 سنوات حسب المجموعة CG	51
21	p-value بين مجموعات CG	51
22	النسب المئويّة لأسباب الوفاة	52

الأشكال الواردة في البحث

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
1	النمط الجنيني	7
2	النمط العنقودي	7
3	النمط مغزلي الخلايا	8
4	النمط السنخي	8
5	النمط غير المتمايز	9
6	النمط متعدد الأشكال	9
7	توزّع الإصابة حسب الجنس	38
8	الرسم البياني للفروق في البقيا حسب العمر	39
9	الرسم البياني للفروق في البقيا حسب النمط النسيجي	41
10	الرسم البياني للفروق في البقيا حسب المكان البدئي للورم	44
11	الرسم البياني للفروق في البقيا حسب القطر الورمي	46
12	الرسم البياني للفروق في البقيا حسب العقد اللمفيّة	47
13	الرسم البياني للفروق في البقيا حسب النقائل البعيدة	48
14	الرسم البياني للفروق في البقيا حسب المرحلة السريريّة	49
15	الرسم البياني للفروق في البقيا حسب المجموعة CG	51
16	النسب المئوية لأسباب الوفاة	52

الإختصارات الواردة في البحث

COG	Children Oncology Group
CT	Computed Tomography
EFS	Event Free Survival
FFS	Failure Free Survival
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
IGF-2	Insuline like Growth Factor-2
IE	Ifosfamide + Etoposide
IRS	International Rhabdomyosarcoma Study
IRSG	International Rhabdomyosarcoma Study Group
LOH	Loss Of Heterozygosity
MRI	Magnetic Resonance Imaging
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
STS	Soft Tissue Sarcoma
VA	Vincristine + Actinomycin-d
VAC	Vincristine + Actinomycin-d + Cyclophosphamide
VI	Vincristine + Irinotecan
VDC	Vincristine +Doxorubicin+ Cyclophosphamide

المراجع

1- Dome JS, Rodriguez-Galindo C, Spunt SL, Santana VM. Chapter95: Pediatric solid tumors. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014.

2- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2014 .

3- Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX; COG Soft Tissue Sarcoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: So ssue sarcomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2013:60:1001-1008.

4- S.Ognjanovic, A. M. Linabery, B. Charbonneau, and J. A.Ross, "Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975–2005," *Cancer*, vol. 115, no. 18, pp. 4218–4226, 2005.

5- Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results program, 1973 to 2005: An analysis of 2,600 pa ents. *J Clin Oncol*. 2009;27:3391-3397.

6- Li J, Thompson TD, Miller JW, et al. Cancer incidence among children and adolescents in the united states, 2001–2003. Pediatrics. 2008; 121:e1470–e1477. [PubMed: 18519450]

7- Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol. 2005;23:276-292.

8- Williams & Wexler LH, Meyer WH, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia Pa: Lippinco Williams & Wilkins; 2011:923-953.

9- Breitfeld PP, Meyer WH. Rhabdomyosarcoma: New windows of opportunity. *Oncologist*. 2005;10:518-527.

10- D. M. Parham, "Pathologic classification of rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies," *Modern Pathology*, vol. 14, no. 5, pp. 506–514, 2014.

11- Morotti R, Nicol KK, Parham DM, et al. An immunohistochemical algorithm to facilitate diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group experience. Am J Surg Pathol 2006;30:962–968.

12- Heerema-McKenney A, Wijnaendts LCD, Pulliam JF, et al. Diffuse myogenin expression by immunohistochemistry is an independent marker of poor survival in pediatric rhabdomyosarcoma. A ssue microarray study of 71 primary tumors including correla on with molecular phenotype. Am J Surg Patho2008;32:1513–1522 .

13- M. Wachtel, T. Runge, I. Leuschner et al., "Subtype and prognostic classification of rhabdomyosarcoma by immunohistochemistry," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 5, pp. 816–822, 2006.

14- B. Grass, M. Wachtel, S. Behnke, I. Leuschner, F. K. Niggli, rhabdomyosarcoma diagnostics ," *Histopathology*, vol. 54, no7, pp. 873–879, 2009.

15- Wexler L, Meyer W, Helman L: Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In Principles and Practice of Pediatric Oncology.Fifthth editionth edition. Edited by Pizzo PA, Poplack D. Philidelphia: Lippinco Williams and Wilkins; 2006:971-1001.
16- Duan F, Smith LM, Gustafson DM, et al: Genomic and clinical analysis offusion gene amplification in rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Genes Chromosomes Cancer 51:662-674, 2012.
17- S. Negrini, V. G. Gorgoulis, and T. D. Halazonetis, "Genomicinstability an evolving hallmark of cancer," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 11, no. 3, pp. 220–228, 2010.
18- Davicioni E, Anderson MJ, Finckenstein FG, et al: Molecular classification of rhabdomyosarcoma: Genotypic and phenotypic determinants of diagnosis—A report from the Children's Oncology Group. Am J Pathol 174:550-564, 2009.
19- De Giovanni C, Landuzzi L, Nicoletti G, et al: Molecular and cellular biology of rhabdomyosarcoma. Future Oncol 5:1449-1475, 2009.
20- Cao L, Yu Y, Bilke S, Walker RL, Mayeenuddin LH, Azorsa DO, et al. Genome-wide identifica on of PAX3FKHR binding sites in rhabdomyosarcoma reveals candidate target genes important for development and cancer. Cancer Res 2010;70:6497–508.
21- Reichek JL, Duan F, Smith LM, Gustafson DM, O'Connor RS, Zhang C, et al. Genomic and clinical analysis of amplifica on o he 13q31 chromosomal regionin alveolar rhabdomyosarcoma: areport from the Children's Oncology Group. Clin Cancer Res 2011;17:1463–73.
22- L. Cao, Y. Yu, S. Bilke et al., "Genome-wide identificationof *PAX3-FKHR* binding sites in rhabdomyosarcoma revealscandidate target genes important for development and cancer," *Cancer Research*, vol. 70, no. 16, pp. 6497–6508, 2010.
23- D. Williamson, E. Missiaglia, A. de Reynies et al., "Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinicallyand molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 13, pp. 2151–2158, 2010.
24 - J. Sumegi, R. Streblow, R.W. Frayer et al., "Recurrent t(2;2)and t(2;8) transloca ons in rhabdomyosarcoma without the canonical *PAX-FOXO1* fuse *PAX3* to members of the nuclear receptor transcriptional coactivator family," *Genes Chromosomes and Cancer*, vol. 49, no. 3, pp. 224–236, 2010.
25- Mercado GE, Xia SJ, Zhang C, Ahn EH, Gustafson DM, La_e M, et al.Identification of PAX3- FKHR-regulated genes differentially expressedbetween alveolar andembryonal rhabdomyosarcoma: focus onMYCNas a biologically relevant target. Genes Chromosomes Cancer 2008;47:510–20.
26- Barr FG, Qualman SJ, Macris MH, Melnyk N, Lawlor ER, Strzelecki DM, TricheTJ, Bridge JA, Sorensen PH: Genetic heterogeneity in the alveolar rhabdomyosarcoma subset without typical gene fusions. Cancer Res 2008, 62:4704–4710.

27- Williamson D, Lu YJ, Gordon T, Sciot R, Kelsey A, Fisher C, et al.Relationship between MYCN copy number and expression in rhabdomyosarcomasand correlation with adverse prognosis in the alveolarsubtype. J Clin Oncol 2005;23:880–8.
28- F. Huang, A. Greer, W. Hurlburt et al., "The mechanismsof differential sensitivity to an insulin-like growth factor-1receptor inhibitor (BMS-536924) and ra onale for combining with EGFR/HER2 inhibitors," *Cancer Research*, vol. 69, no. 1, pp. 161–170, 2009.
29- L. Cao, Y. Yu, I. Darko et al., "Addiction to elevated insulinlike growth factor I receptor and initial modulation of the AKT pathway define the responsiveness of rhabdomyosarcoma to the targeting antibody," *Cancer Research*, vol. 68, no. 19, pp. 8039–8048, 2008.
30- J. Dupont and M. Holzenberger, "Biology of insulin-likegrowth factors in development," Birth Defects Research Part C, vol. 69, no. 4, pp. 257–271, 2009.
31- Schaaf G, Hamdi M, Zwijnenburg D, et al. *SPRY1* functions asa collaborating oncogene in embryonal rhabdomyosarcoma cells expressing oncogenic *RAS* or *RAF*. Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res. 2007;48:5697.
32- Klem ML, Grewal RK, Wexler LH, et al. PET for staging in rhabdomyosarcoma: an evaluation of PET as an adjunct to current staging tools. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;29:9-14.
33- Volker T, Denecke T, Steffen I, et al. Positron emission tomography for hbbstaging of Pediatric sarcoma patients: Results of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol. 2010; 25:5435–5441. [PubMed: 18048826].
34- Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, et al. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Cancer 2012;80:1165–1170.
35- Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH: Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2006, 24:3844–3851.
36- Malempati S, Rodeberg DA, Donaldson SS, et al. Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: A report from the Children's Oncology Group. Cancer. 2012; 117:3493–3501.
37- Joshi D, Anderson JR, Paidas C, et al. Age is an independentprognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the softtissue sarcoma committee of the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2012;42:64-73.
38- Ferrari A, Miceli R, Meazza C, et al. Soft tissue sarcomas of childhood and adolescence: the prognostic role of tumor size in relation to patient body size. J Clin Oncol 2009;27:371–376.
39- Rodary C, Gehan EA, Flamant F, et al. Prognos c factors in 951 nonmetasta c rhabdomyosarcoma in children: a report from the International Rhabdomyosarcoma Workshop. Med Pediatr Oncol.2004;19:89-95.
40- Burke M, Anderson JR, Kao SC, et al. Assessment of response to induction therapy and its influence on 5-year failure-free survival in group iii rhabdomyosarcoma: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV experience—A report from the Soft Tissue Sarcoma Commi ee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2007; 25:49094913.

41- Rodeberg DA, Garcia-Henriquez N, Lyden ER, et al: Prognostic significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 29:1304-1311,2012.
42- Oberlin O, Rey A, Lyden E. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. J Clin Oncol. 2008;26(:2384-2389).
43- National Cancer Institute Physician Data Query (PDQ). Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment. 2015. Accessed at www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/health professional .
44- Rodeberg DA, Wharam MD, Lyden E, et al. Second-look operation with subsequent modifications of radiotherapy dose for intermediate-risk rhabdomyosarcoma (RMS): A report from the Children's Oncology Group (COG). J Clin Oncol. 2010; 28:15s (abstr 9504).
45- Pappo AS, Meza JL, Donaldson SS, et al. Treatment of localized nonorbital, nonparameningeal head and neck rhabdomyosarcoma: lessons learned from intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV. J Clin Oncol 2009;21:638–645.
46- Michalski JM, Meza J, Breneman JC, et al. Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localized parameningeal rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group trials II through IV. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 59:1027–1038. [PubMed: 15234036].
47- Beverly Raney R, Walterhouse DO, Meza JL, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincris ne and dac nomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: A report from the Soft Tissue Sarcoma Commi ee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2011; 29:1312-1318.
48- Walterhouse D, Pappo AS, Meza JL, et al. Shorter duration therapy that includes vincristine (V), dactinomycin(A), and lower doses of cyclophosphamide (C) with or without radiation therapy for patients with newly diagnosed low-risk embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS): A report from the Children's Oncology Group (COG). J Clin Oncol. 2014; 29:abstr 9516.
49- Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group study D9803. J Clin Oncol. 2015; 27:5182–5188.
50- Meyers PA. High-dose therapy with autologous stem cell rescue for pediatric sarcomas. Curr Opin Oncol. 2013;16:120-125 .
51- K. Scotlandi, M. C. Manara, G. Nicoletti et al., "Antitumor activity of the insulin-like growth factor-I receptor kinase inhibitor NVP-AEW541 in musculoskeletal tumors," *Cancer Research*, vol. 65, no. 9, pp. 3868–3876, 2005.
52- J. M. Carboni, M. Wittman, Z. Yang et al., "BMS-754807, a small molecule inhibitor of insulin-like growth factor- 1R/IR," *Molecular Cancer Therapeutics*, vol. 8, no. 12, pp. 3341–3349, 2009.

53- R. Taulli, C. Scuoppo, F. Bersani et al., "Validation of met as a therapeutic target in alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma," *Cancer Research*, vol. 66, no. 9, pp.

4742–4749, 2006.
54- G. Sithanandam and L. M. Anderson, “The ERBB3 receptor in cancer and cancer gene therapy,” *Cancer Gene Therapy*, vol. 15, no. 7, pp. 413–448, 2013.
55- J. M.Maris, J. Courtright, P. J.Houghton et al., “Initial testing of the VEGFR inhibitor AZD2171 by the Pediatric Preclinical Tes ng Program,”*Pediatric Blood and Cancer*, vol. 50, no. 3, pp. 581–587, 2010.
56- E. Taniguchi, K. Nishijo, A. T. McCleish et al., “PDGFRA is a therapeutic target in alveolar rhabdomyosarcoma,” *Oncogene*, vol. 27, no. 51, pp. 6550–6560,2008.
57- R. T. Kurmasheva, F. C. Harwood, and P. J. Houghton, “Differential regulation of vascular endothelial growth factor by Akt and mammalian target of rapamycin inhibitors in cell lines derived from childhood solid tumors,”*Molecular Cancer Therapeutics*, vol. 6, no. 5, pp. 1620–1628, 2007.
58- S. T. Keir, J. M. Maris, R. Lock et al., “Ini al tes ng (stage1) of the mul-targeted kinase inhibitor sorafenib by the pediatric preclinical testing program,” *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 55, no. 6, pp. 1126–1133, 2010.
59- D. Herrmann, G. Seitz, S. W. Warmann, M. Bonin, J. Fuchs, and S. Armeanu-Ebinger, “Cetuximab promotes immunotoxicity against rhabdomyosarcoma in vitro,” *Journal of Immunotherapy*, vol. 33, no. 3, pp. 279–286, 2010.
60- Tonelli R, McIntyre A, Camerin C, Walters ZS, Di Leo K, Selfe J, et al.Antitumor activity of sustained N-Myc reduction in rhabdomyosarcomas and transcriptional block by antigene therapy. Clin Cancer Res, 2015;18:796–807.
61- R. T. Kurmasheva, L. Dudkin, C. Billups, L. V. Debelenko, C. L. Morton, and P. J. Houghton, “The insulin-like growth factor-1 receptor-targeting antibody, CP-751,871, suppresses tumor-derived VEGF and synergizes with rapamycin in models of childhood sarcoma,” *Cancer Research*, vol. 69, no. 19, pp. 7662–7671, 2009.
62 -Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment--results of an international workshop. J Clin Oncol. 2015;19:197-20.
63- Walterhouse DO, Meza JL, Breneman JC, et al. Local control and outcome in children with localized vaginal rhabdomyosarcoma: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children’s Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2012; 57:76–83.
64- Dantonello TM, Int-Veen C, Winkler P, et al. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 2011;26:406-413.
65- Wagner LM, Perentesis JP, Reid JM, et al. Phase I trial of two schedules of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT) for children with relapsed or refractory solid tumors: A Children’s Oncology Group Phase I Consortium study. Pediatr Blood Cancer. 2010; 54:538–545. [PubMed: 20049936].
66- Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: A report from the Children’s Oncology Group. J Clin Oncol. 2008; 28:4658–4663. [PubMed: 20837952].

67- M.A.Badr,Y.A.ALTonbary,A.K.Mansour,T.H.Hassan,M.R.Beshir,A.Darwish,R.A.ELAshry. Epidemiological Characteristics and Survival Studies of Rhabdomyosarcoma in East Egypt:A Five- Year Mul center Study.Volume2012,Ar cle ID 674523,8 pages.

68- *Michael C.G. Stevens, Annie Rey, Nathalie Bouvet, Caroline Ellershaw,et al.* Treatment of Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma inChildhood and Adolescence: *Third Study of theInternational Society of Paediatric Oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89 . J Clin Oncol 23:2618-2628. 2005 by American Society of Clinical Oncology*.

69- Khadijeh Arjmandi Rafsanjani, Parvaneh Vossough, Ali Bashardoust, Mohammad Faranoush. Survival rate of children with rhabdomyosarcoma and prognostic factors. World J Pediatr, Vol 3 No 1 . February 15, 2007 . www.wjpch.com .

70- TAREK SHOUMAN, M.D.; IH AB EL-KEST, M.D.; KHALID ZAZA, M.D.; MOHAMAD EZZAT, M.D.;HANY WILLIAM, M.D. and IBRAHIM EZZAT, M.D. Rhabdomyosarcoma in Childhood: A Retrospec ve Analysis of 190 Pa ents Treated at a Single Ins tu .on Journal of the Egyp an Nat. Cancer Inst., Vol. 17, No. 2, June: 67-75, 2005.