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

علاقة المستوى المصلي لألفا فيتوبروتين بالاستجابة للعلاج والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي

رسالة مقدّمة لنيل درجة الماجستير في طب الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا

د.عمّار ياسر قطيش

إشراف
الأستاذ الدكتور ماجد خضر

رئيس القسم
الأستاذ الدكتور سمير بقلة

2024 م

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرّح بما يلي:

إنَّ بحثي بعنوان **(علاقة المستوى المصلي لألفا فيتوبروتين بالاستجابة للعلاج والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي)** لا يوجد أي جزء منه أُخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أيَّة جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي، وإنَّ الأعمال والنتائج المذكورة كلها هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف، وإنَّ أيَّة معلومات أو نتائج ذكرت، قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الاسم والتوقيع

د. عمار ياسر قطيش

شكر وتقدير:

أتوجه بالشكر والامتنان لأستاذي الفاضل الدكتور **ماجد خضر** أستاذ أمراض الدم والأورام عند الأطفال في كلية الطب البشري بجامعة دمشق ورئيس مركز حياة لزرع الخلايا الجذعية الدموية في مستشفى الأطفال الجامعي لإشرافه على البحث، ولما لمسته من اهتمام وتوجيه خلال مرحلة الإعداد للوصول إلى إنجاز هذه الأطروحة. ولا أنسى فضله خلال المرحلة الجامعية الأولى، وإشرافه عليّ خلال فترة الإقامة في مستشفى الأطفال الجامعي فكان خير الأستاذ والموجّه علماً والتزاماً، والقدوة بالانضباط والحرص على سلامة الأطفال المرضى فجزاه الله عنيّ كل خير، وأدامه بوافر الصحة والعافية.

الشكر موصول للدكتور **عثمان حمدان** أستاذ أمراض الدم والأورام عند الأطفال في كلية الطب البشري بجامعة دمشق ورئيس شعبة أمراض الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي لما قدمه من جهد كبير خلال مسيرته الطويلة والحافلة، كان لي الفخر أنّي كنت من طلابه في المرحلتين الجامعيتين، وتشرّفت بوجوده في لجنة الحكم على أطروحتي، لما في ذلك من إغناء لهذه الأطروحة بآرائه وملاحظته. أدامه الله بوافر الصحة والعافية.

أتوجه بخالص شكري وامتناني للدكتورة **لينا خوري** أستاذة أمراض الهضم عند الأطفال في كلية الطب البشري بجامعة دمشق ورئيسة الشعبة العامة في مستشفى الأطفال الجامعي، فكانت الأم والمعلمة لجميع الطلاب منذ دخولهم كلية الطب لحين تخرجهم أطباءً أخصائيين، وإنّي لأفخر أني كنت من طلابها وتعلمت منها الوفير من العلم والمهارة والإنسانية. ولقد تشرّفت بوجودها في لجنة الحكم على أطروحتي لتغنيها بآرائها وملاحظاتها، فليحفظها الله بوافر الصحة والعافية ولتبقى بلسماً للأطفال وعوناً لأبنائها الطلبة.

أمّا مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق، فله في قلبي الكثير، ما تعجز الكلمات عن وصفه، فإنّي لأفخر أنّي قد تخرجت من هذا الصرح العظيم وتعلّمت من أعمدة طب الأطفال في سوريا، فكل الشكر لأساتذتي الأفاضل لما قدموه من جهدٍ وتعبٍ لتخريج أجيالٍ من الأطباء طوال مسيرتهم الحافلة.
كلّ الشكر لقسم الأطفال، ومستشفى الأطفال الجامعي ولأساتذتي وزملائي، ولكلّ من أسدى لي نصحاً أو قدم لي عوناً، ولكلّ طفلٍ سخرني الله لأكون سبباً لشفائه.

تلميذكم، وولدكم
د.عمار ياسر قطيش

الإهداء

إلى عائلتي المحبة، التي تحمّلت عناء البُعد والغربة..

عائلتي التي كانت الداعم الأوّل والأكبر لتحقيق كل الإنجازات الدراسية والعلمية والعملية..

أبي؛ مُعلمي وقدوتي، الذي تحمّل صعوبات الحياة، بابتسامةٍ مُشرقةٍ دائماً، مُلهمي في الالتزام والتفاني في العمل، والصبر على مشقات الحياة.

أمُي؛ حبيبتي وطبيبتي، نبع قوّتي وإيماني، كُنتِ ولا تزالين الحضن الدافئ والملجأ الآمن والداعم الأكبر في نجاحي.

أخي المحب، وصديقي الوفيّ، الذي لطالما آثر راحتي على راحته، وقدّم لي الكثير ليحقق لي أكثر مما يتمنّاه لنفسه من راحةٍ ورفاه.

إلى أصدقائي وزملائي الأوفياء الجميلين، أطباء مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق الذين هوّنوا مشقة الطريق، فكانوا حاضرين في كل ذكرى مرّت، ضحكة أمٍّ بتخريج طفلها، دمعة أبٍ على نافذة العناية، وفرحُ طفلٍ بانتصاره على المرض.

المُحب عمار

فهرس المحتويات

المحتوى	الصفحة
الملخص	Xiii
الجزء التمهيدي	**1**
1-مقدمة	1
2-المشكلة البحثية	1
3-تساؤلات البحث	1
4-هدف البحث	2
5-أهمية البحث	2
6-محددات البحث	2
7-مناهج البحث وأدواته	2
8-الدراسات المرجعية	5
9-مكونات البحث	7
الجزء الأول (القسم النظري)	**8**
الفصل الأول: مقدمة، الوبائيات	8
1-1-مقدمة	8
1-2-الوبائيات	8
الفصل الثاني: السببيات	10
2-1-تمهيد	10
2-2-الخداج	10
2-3-العوامل البيئية	11
2-4-المتلازمات الخلقية والجينية	11
2-5 الشذوذات الصبغية	14
الفصل الثالث: التشخيص	15
3-1-تمهيد	15
3-2-التظاهرات السريرية	15
3-3-الموجودات المخبرية	16
3-4-ألفا فيتوبروتين	16
3-5-الدراسة الشعاعية	18
3-6-الخزعة	22
3-7-الدراسة النسيجية	23

الفصل الرابع: التصنيف المرحلي	24
4 -1-تمهيد	24
4-2-تصنيف PRETEXT	25
4-3-تصنيف COG	32
4-4-العوامل الانذارية	33
الفصل الخامس: العلاج	34
5-1-تمهيد	34
5-2-استراتيجيات العلاج	34
5-3-العلاج الكيماوي	36
5-4-الاستئصال الجراحي	39
5-5-زرع الكبد	40
5-6-النظام العلاجي المتبع في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق	41
الفصل السادس: الدراسات المرجعية	42
6-1-Can we predict the prognosis of resectable Hepatoblastoma From serum alpha-fetoprotein response during preoperative chemotherapy?	42
6-2- Rapid decrease of serum alpha fetoprotein and tumor volume predicts outcome in children with Hepatoblastoma treated with chemotherapy neoadjuvant	44
الجزء الثاني (القسم العملي)	**47**
الفصل الأول: أهداف البحث-التصميم-المواد والطرائق	47
1-1-خلفية البحث	47
1-2-تساؤلات البحث	47
1-3-هدف البحث	47
1-4-منهج البحث وأدواته	47
1-5-الطرائق والمواد	49
1-6-التحليل الإحصائي	51
1-7-استمارة الدراسة	52
الفصل الثاني: النتائج	53
2-1-الخصائص العامة للعينة	53
2-2-التصنيف المرحلي	55

2-3-النتائج المخبرية	56
2-4-الدراسة النسيجية	57
2-5-العلاج	57
2-6-ألفا فيتوبروتين	60
2-7-الاستجابة للخطة العلاجية	65
2-8-الوفاة	68
2-9-الفترة الخالية من الأحداث EFS والبقيا الكلية OS	69
2-9-1-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين مع EFS	70
2-9-2-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين مع OS	79
الفصل الثالث: المناقشة	87
3-1-السمات العامة للعينة	87
3-2-ألفا فيتوبروتين	88
3-3-الفترة الخالية من الأحداث EFS والبقيا الكلية OS	89
3-3-مقارنة الدراسة مع الدراسات المرجعية	91
الجزء الثالث (الخاتمة)	**95**
1-الاستنتاج	95
2-صعوبات البحث	95
3-التوصيات والمقترحات	95
4-موجز	96
المراجع	97
الملخص باللغة الانكليزيةAbstract	100

فهرس الأشكال

الشكل	الصفحة
الشكل (1-1): التوزع العمري للأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي	9
الشكل (1-2): المتلازمات الجينية التي تترافق مع الورم الأرومي الكبدي	14
الشكل (1-3): قيم ألفا فيتوبروتين حسب العمر بالأيام	17
الشكل (3-2): تصوير بالأمواج فوق الصوتية لورم أرومي كبدي	19
الشكل (3-3): تصوير بالطبقي المحوري المحوسب لورم أرومي كبدي	20
الشكل (3-4): تصوير بالطبقي المحوري المحوسب لنقائل رئوية	20
الشكل (3-5): تصوير بالرنين المغناطيسي لورم أرومي كبدي	21
الشكل (3-6): التصنيف النسيجي للورم الأرومي الكبدي حسب SIOPEL	24
الشكل (4-1): قطاعات الكبد حسب نظام PRETEXT	25
الشكل (4-2):PRETEXT I	27
الشكل (4-3):PRETEXT II	27
الشكل (4-4):PRETEXT III	28
الشكل (4-5):PRETEXT IV	29
الشكل (4-6): PRETEXT F	29
الشكل (4-7): أنماط الإصابة الوعائية	30
الشكل (4-8): مقارنة التصنيف المرحلي بين نظامي PRETEXT وCOG .	32
الشكل (5-1) مقارنة بين الاستراتيجيات العلاجية	39
الشكل (5-2): خطة SIOPEL-3 NR لعلاج الورم الأرومي الكبدي	41
الشكل (5-3): خطة SIOPEL-3 HR لعلاج الورم الأرومي الكبدي	41
الشكل (5-4): خطة POG لعلاج الورم الأرومي الكبدي	42

فهرس الجداول

الجدول	الصفحة
الجدول (6-1): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة فوكوزاوا	43
الجدول (6-2): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة روزا نوين	45
الجدول (2-1): العمر وعدد مرضى العينة	53
الجدول (2-2): الجنس وعدد مرضى العينة	53
الجدول (2-3): التصنيف المرحلي وعدد المرضى عند التشخيص	55
الجدول (2-4): امتداد الورم وعدد المرضى عند التشخيص	55
الجدول (2-5): نقائل الورم وعدد المرضى عند التشخيص	55
الجدول (2-6): متوسط النتائج المخبرية وعدد المرضى عند التشخيص	56
الجدول (2-7): نتائج الدراسة النسيجية وعدد المرضى	57
الجدول (2-8): خطة العلاج وعدد المرضى	57
الجدول (2-9): خطة العلاج قبل العمل الجراحي	58
الجدول (2-10): خطة العلاج والعمل الجراحي	58
الجدول (2-11): خطة العلاج بعد العمل الجراحي	59
الجدول (2-12): قيم ألفا فيتوبروتين وعدد المرضى عند التشخيص	60
الجدول (2-13): متوسط قيم ألفا فيتوبروتين وفقاً لمراحل العلاج	60
الجدول (2-14): الانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	61
الجدول (2-15): الانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين بعد انتهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	62
الجدول (2-16): الانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين بعد العمل الجراحي	63
الجدول (2-17): الانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين بعد انتهاء العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي	64
الجدول (2-18): متوسط تراجع حجم الورم وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد انتهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	65
الجدول (2-19): الاستجابة ونمط الخطة العلاجية	66
الجدول (2-20): متوسط قيم ألفا فيتوبروتين وفقاً الاستجابة للخطة العلاجية	67
الجدول (2-21): زمن حدوث الوفاة وعدد المرضى	68

الجدول (2-22): أسباب الوفاة وعدد المرضى	69
الجدول (2-23): معدل EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص	70
الجدول (2-24): معدل EFS وفقاً لقيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص	70
الجدول (2-25): معدل EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	71
الجدول (2-26): معدل EFS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	71
الجدول (2-27): معدل EFS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	72
الجدول (2-28): معدل EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	73
الجدول (2-29): معدلEFS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	73
الجدول (2-30): معدل EFS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	74
الجدول (2-31): معدل EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	75
الجدول (2-32): معدل EFS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	75
الجدول (2-33): معدل EFS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	76
الجدول (2-34): معدل EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي	77
الجدول (2-35): معدل EFS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي	77
الجدول (2-36): معدل EFS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي	78
الجدول (2-37): معدل OS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص	79
الجدول (2-38): معدل OS وفقاً لقيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص	79
الجدول (2-39): معدل OS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	80

الجدول (2-40): معدل OS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	80
الجدول (2-41): معدل OS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	81
الجدول (2-42): معدل OS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	82
الجدول (2-43): معدلOS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	82
الجدول (2-44): معدل OS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	83
الجدول (2-45): معدل OS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	83
الجدول (2-46): معدل OS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	84
الجدول (2-47): معدل OS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	84
الجدول (2-48): معدل OS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي	85
الجدول (2-49): معدل OS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي	85
الجدول (2-50): معدل OS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي	86
الجدول (3-1): علاقة EFS وOS مع انخفاض الفا فيتوبروتين بعد حلقتي علاج كيماوي	89
الجدول (3-2): متغيرات دراسة فوكوزاوا ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا	91
الجدول (3-3): متغيرات دراسة نوين ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا	93
الجدول (3-4): مقارنة بين دراستنا ودراسة نوين في علاقة AFP مع EFS وOS	94

الاختصارات

الاختصار	المصطلح الإنكليزي	المصطلح العربي
AFP	Alpha Fetoprotein	ألفا فيتوبروتين
APC	Adenomatous Polyposis Coli	جين داء السلائل الغدي
BWS	Beckwith–Wiedemann Syndrome	متلازمة بيكويث ويدمان
COG	Children's Oncology Group	مجموعة أورام الأطفال
CDDP	Cis–Diaminedichloroplatine	سيس–ثنائي أمين ثنائي كلور بلاتين
EFS	Event Free Survival	الفترة الخالية من الأحداث
FAP	Familial Adenomatous Polyposis	متلازمة السلائل الغديّة العائلية
GPC3	Glypican 3	طفرة جليبكان 3
GPOH	German Society For Pediatric Oncology And Hematology	الجمعية الألمانية لأمراض الدم والأورام عند الأطفال
HB	Hepatoblastoma	الورم الأرومي الكبدي
HCG	Human Chorionic Gonadotropin	موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية
HCC	Hepatocellular Carcinoma	سرطانة الخلية الكبدية
HR	High Risk	عالي الخطر
IGF2	Insulin–Like Growth Factor 2	عامل النمو المشابه للأنسولين 2
JPLT	Japanese Study Group For Pediatric Liver Tumor	مجموعة الدراسة اليابانية لأورام الكبد عند الأطفال
LBW	Low Birth Weight	منخفض وزن الولادة
LDH	Lactate dehydrogenase	لاكتات نازعة الهيدروجيناز
LOG	Logarithm	اللوغاريتم
MSCT	Multi–Slice Computed Tomography	الطبقي المحوري المحوسب متعدد الشرائح
NF1	Neurofibromatosis 1	الورام الليفي العصبي النمط 1
NR	Normal Risk	عادي الخطر
OS	Overall Survival	البقيا الكلية

الضغط الإيجابي في نهاية الزفير	Positive End-Expiratory Pressure	**PEEP**
انتشار الورم قبل العلاج	Pretreatment Extent Of Disease	**PRETEXT**
التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني	Positron Emission Tomography	**PET SCAN**
مجموعة أورام الأطفال	Pediatric Oncology Group	**POG**
معهد الأورام الوطني لمراقبة الوبائيات والنتائج	The National Cancer Institute's Surveillance , Epidemiology, And End Results	**SEER**
المجموعة الدولية لاستراتيجية أورام الكبد عند الأطفال	The International Children's Liver Tumor Strategy Group	**SIOPEL**
مستشفى سانت جود لأبحاث الأطفال	St Jude Children's Research Hospital	**ST. JUDE**
ثرومبوبويتين	Thrombopoietin	**TPO**
منخفض وزن الولادة جداً	Very Low Birth Weight	**VLBW**

الملخّص

خلفية البحث: يعدُّ الورم الأروميّ الكبديّ أشيع خباثات الكبد البدئيّة عند الأطفال، ويعتبر ألفا فيتوبروتين المُشعر الورمي الأساسي في التشخيص والمتابعة، والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأروميّ الكبديّ.

هدف البحث: دراسة علاقة المستوى المصلي لألفا فيتوبروتين بالاستجابة للعلاج، والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأروميّ الكبديّ.

المواد والطرائق: أُجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية تضمّنت (48) طفلاً مصاباً بالورم الأرومي الكبدي من الأطفال المرضى المقبولين في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق في الفترة الممتدة بين (2008/1/1م) و (2018/1/1م)، شملت متغيرات الدراسة الموجودات المخبرية، وقيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص وخلال المراحل العلاجية كافة، والنوع النسيجي، ونمط العلاج، والاستجابة للعلاج و(EFS) و (OS).

النتائج: بلغ متوسط قيم ألفا فيتوبروتين: (181446 نغ/مل) عند التشخيص، و(29967 نغ/مل) بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي، و(16160 نغ/مل) بعد انتهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، و(670 نغ/مل) بعد الاستئصال الجراحي، و(9353 نغ/مل) بعد انتهاء العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي.
بينت الدراسة حدوث تراجع بحجم الورم (51%) عند انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين لأكثر (1 log) بعد انتهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) (*P=0.001*).
تراوحت الفترة الخالية من الأحداث (EFS) من شهر إلى (5) سنوات من بدء العلاج بمتوسط (2.4±1.8) سنة، وبلغ معدل الفترة الخالية من الأحداث (EFS) 5 سنوات لجميع أطفال الدراسة (33.3%)، بينما تراوح وقت حدوث الوفاة من شهر إلى (5) سنوات بمتوسط (3.2±2) سنة من وقت التشخيص، وبلغ معدّل البقيا الكلية (OS) 5 سنوات لجميع أطفال الدراسة (58%).
أثبتت الدراسة أنّ تراجع قيم ألفا فيتوبروتين لـ (3.3%) وأكثر من (1 log) من القيمة البدئية، ولـ (12%) وأكثر من (1 log) من القيمة البدئية بعد شوطين من العلاج الكيماوي يترافق مع معدلات أعلى لكلٍّ من (EFS) و (OS) على التوالي(*P=0.001*)، كما إنَّ تراجع قيم ألفا فيتوبروتين لـ (15%) و لـ (19%) بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative) يترافق مع معدلات أعلى لكلٍّ من (EFS) و (OS) على التوالي (*P=0.005*)؛ بينما تفيد قيم ألفا فيتوبروتين خلال مراحل العلاج المختلفة في مراقبة الاستجابة للعلاج، وحدوث النكس.

الخلاصة: أثبتت الدراسة علاقة انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين بعد حلقتين من العلاج الكيماوي، وبعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل الجراحي بالاستجابة للعلاج، ودورها كعامل إنذاري عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي؛ بينما تفيد مراقبة قيم ألفا فيتوبروتين خلال مراحل العلاج المختلفة في مراقبة الاستجابة للعلاج، والتنبؤ بحدوث النكس.

الكلمات المفتاحية: الورم الأرومي الكبدي، المشعرات الورمية، العوامل الإنذارية، ألفا فيتوبروتين.

الجزء التمهيدي

1- المقدمة:

يُعتبر الورم الأروميّ الكبديّ من الخباثات النادرة عند الأطفال، لكنّه يُعدُّ أشيع أورام الكبد البدئية لديهم. يتظاهر سريرياً بكتلة بطنية لا عرضية غالباً، أو ازدياد بحجم البطن. يُشخَّص اعتماداً على الموجودات الشعاعية والمشعر الورمي (ألفا فيتوبروتين) والدراسة النسيجية، ثم يخضع الأطفال للخطة العلاجية بعد تحديد مرحلة الورم. تتضمن الخيارات العلاجية العلاج الكيماوي والاستئصال الجراحي، وأحياناً زرع الكبد. [1]

2-المشكلة البحثية:

تحسَّن معدّل البقيا لدى الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي بعد إدخال أملاح البلاتين في إستراتيجيات العلاج الكيماوي، وعلى الرغم من ذلك لايزال هناك نسبة لا بأس بها من الأطفال الذين لم يستجيبوا للعلاج الكيماوي، والأطفال الذين حدث لديهم النكس، أو تعذّر إجراء الاستئصال الكامل للورم لديهم؛ مما يتطلب معرفة العوامل التي تُنذر بضعف الاستجابة للعلاج وسوء الإنذار. مما طرح التساؤل حول إمكانية الاعتماد على قيم (ألفا فيتوبروتين) التي تُجرى دائماً عند تشخيص الورم الأرومي الكبدي لدراسة علاقتها بالاستجابة للعلاج، والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي.

3-تساؤلات البحث:

- ما العلاقة بين قيم (ألفا فيتوبروتين) عند التشخيص وخلال مراحل العلاج، والاستجابة للعلاج والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي؟
- هل توجد علاقة بين قيم (ألفا فيتوبروتين) عند التشخيص وخلال مراحل العلاج، ومعدل الفترة الخالية من الأحداث Event Free Survival(EFS) والبقيا الكلية Overall Survival (OS) عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي؟

4-هدف البحث:

دراسة العلاقة بين المستوى المصلي لألفا فيتوبروتين والاستجابة للعلاج، والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي.

5-أهمية البحث:

تكمن أهمية البحث في دراسة العلاقة بين المستوى المصلي لألفا فيتوبروتين والاستجابة للعلاج، والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي؛ مما ينعكس إيجاباً على معدل البقيا والإنذار كما سيفيد البحث في دراسة واقع الورم الأرومي الكبدي في مستشفى الأطفال الجامعي خلال عشر سنوات.

6-محدّدات البحث:

تعذّرت دراسة بعض الحالات بسبب عدم التزام أهل الأطفال المرضى بالمتابعة الدورية، وانقطاع بعضهم عن العلاج.

7-مناهج البحث وأدواته:

7-1-تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حشدية.

7-2-عينة الدراسة: تمّت دراسة حالة (48) طفلاً مصاباً بالورم الأرومي الكبدي من المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق، والمحققين لمعايير القبول في الدراسة، وذلك في الفترة الممتدة بين(2008/1/1) و(2018/1/1). وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

- **معايير القبول:**

الأطفال المقبولون في شعبة أمراض الدم والأورام المشخص لهم الورم الأرومي الكبدي، والملتزمون بالخطة العلاجيّة والمتابعة الدوريّة.

- **معايير الاستبعاد:**

الحالات المنقطعة، وغير الملتزمة بالمتابعة.

7-3-الطرائق والمواد:

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية شملت (48) طفلاً مصاباً بالورم الأرومي الكبدي، ممن حققوا معايير القبول من الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

أجريت التحاليل المخبرية لجميع مرضى الدراسة من تعداد الكريات البيضاء، والصفيحات، والخضاب، وخمائر الكبد، واللاكتات نازعة الهيدروجيناز(LDH)، وحُسِبَ المتوسط والانحراف المعياري لكل قيمة على حدة.

تم تحويل وحدة قيم ألفا فيتوبروتين من وحدة دولية/مل إلى نانوغرام/مل لسهولة المقارنة مع الدراسات العالمية، وذلك حسب المعادلة (1ng/ml = 0.83 iu/ml). ودُرِست القيم المصلية لألفا فيتوبروتين عند التشخيص، حيث حُسِبَ المتوسط والانحراف المعياري، وقُسّمت الحالات وفقاً لقيم ألفا فيتوبروتين إلى أقل من (100 نغ/مل)، وبين (100 نغ/مل) و(1200000 نغ/مل)، وأكثر من (1200000 نغ/مل). كما دُرِست قيم (ألفا فيتوبروتين) في كل مرحلة من مراحل العلاج، حيث حُسَب المتوسط والانحراف المعياري، والنسبة المئوية لانخفاضها، والانخفاض اللوغاريتمي لقيم (ألفا فيتوبروتين) وذلك بعد حلقتين من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)، وبعد الانتهاء من خطة العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)، وبعد الاستئصال الجراحي، وبعد الانتهاء من خطة العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative)، ثم تمّت المقارنة بين هذه المتغيرات عند الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات، والذين لم تحدث لديهم الاختلاطات، وبين الأطفال الذين توفوا، والذين لم تحدث لديهم الوفاة.

خضع جميع مرضى الدراسة للتصوير الشعاعي بواسطة الطبقي المحوري المحوسب لتحديد موضع الورم البدئي ووجود النقائل، وعليه اعتُمِدت معايير (PRETEXT) في التصنيف المرحلي للورم الأرومي الكبدي التي عَرَّفت **المرحلة (I)** بإصابة مقطع واحد مع (3) مقاطع متجاورة سليمة، و**المرحلة (II)** بوجود مقطعين متجاورين سليمين، و**المرحلة (III)** بوجود مقطع واحد سليم أو مقطعين سليمين غير متجاورين، و**المرحلة (IV)** بإصابة المقاطع الأربعة. كما اعتُمِدت معايير (PRETEXT) في تصنيف امتداد الورم الأرومي الكبدي التي عَرَّفت امتداد الورم الأرومي الكبدي إلى الوريد الأجوف السفلي والأوردة الكبدية بـ **(V_1)** بإصابة وريد كبدي واحد، و**(V_2)** بإصابة وريدين كبديين و**(V_3)** بإصابة الأوردة الكبدية الثلاثة أو إصابة الوريد الأجوف السفلي. كما عُرِّف

امتداد الورم الأرومي الكبدي إلى وريد الباب بـ **(P_1)** بإصابة فرع واحد من وريد الباب، و**(P_2)** بإصابة فرعين من وريد الباب، أو جذع وريد الباب. عُرِّف امتداد الورم الأرومي الكبدي إلى الجوار دون انتقالات بعيدة بـ **(E)**، والانتقالات البعيدة بـ **(M)**.

خضع جميع المرضى للبروتوكول العلاجي المتّبع في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق الذي يعتمد على توصيات المجموعة الدولية لإستراتيجية أورام الكبد عند الأطفال (The International Children's Liver Tumor Strategy Group) (SIOPEL) وإستراتيجيتها الثالثة (SIOPEL-3)، حيث تُقرَر الخطة العلاجية اعتماداً على توضّع الورم وقيم ألفا فيتوبروتين. ويعتَبر الأطفال المصابون **ذوو خطورة عاديّة** (Normal Risk-NR) في أورام المرحلة (I) أو المرحلة (II) أو المرحلة (III)، دون امتداد خارج الكبد ودون وجود نقائل بعيدة؛ بينما يعتَبر الأطفال المصابون **ذوو خطورة عالية** (High Risk-HR) في أورام المرحلة (IV)، أو أي مرحلة مع مركبات أخرى (E) أو(P) أو(V)، أو وجود انتقالات بعيدة (M)، أو قيمة ألفا فيتوبروتين أقل من (100) نانوغرام/مل. وحسب التصنيف السابق يتم تطبيق الخطة العلاجية المناسبة لكل مريض.

تشمل **خطة SIOPEL-3 NR** تطبيق (4) حلقات من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)، واستكمال حلقتين من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative). تتضمن حلقات العلاج الكيماوي كل مما يأتي:

سيسبلاتين (CDDP) بجرعة (80) ملغ/م^2 في الأيام (1 و22 و43 و54) قبل الاستئصال، والأيام (1 و22) بعده، **ودوكسوروبيسين (Doxorubicin)** بجرعة (30) ملغ/م^2 في الأيام (1،2 و22،23 و43،44 و54،55) قبل الاستئصال، والأيام (1،2 و22،23) بعده.

تشمل **خطة SIOPEL-3 HR** تطبيق (7) حلقات من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)، واستكمال ثلاث حلقات من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative). تتضمن حلقات العلاج الكيماوي كل مما يأتي:

سيسبلاتين (CDDP) بجرعة (80) ملغ/م^2 في الأيام (1 و29 و57 و85) قبل الاستئصال، واليوم (15) بعده، **وكاربويلاتين (Carboplatin)** بجرعة (500) ملغ/م^2 في الأيام (15 و43 و71) قبل الاستئصال، والأيام (1 و29) بعده، **ودوكسوروبيسين (Doxorubicin)** بجرعة (30) ملغ/م^2 في الأيام (15،16 و43،44 و71،72) قبل الاستئصال، والأيام (1،2 و29،30) بعده.

عُرّف الورم الأرومي الكبدي **المستجيب** بتراجع حجم الورم وتراجع المشعرات الورمية إلى حدودها الدنيا، وعُرّف الورم الأرومي الكبدي **الناكس** بعودة ظهور المرض بعد تحقيق استجابة كاملة أو جزئية؛ أما الورم الأرومي الكبدي **غير المستجيب** يعرّف بعدم حدوث استجابة أو استجابة ضئيلة بعد عدّة أشهر من العلاج.

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

8-الدراسات المرجعية:

8-1-دراسة مشفى شيزوكو، اليابان، دراسة سريرية وصفية تحليلية قام بها الباحث (هيرواكي فوكوزاوا) وزملاؤه عام (2018) بعنوان:

Can we predict the prognosis of resectable Hepatoblastoma from serum alpha-fetoprotein response during preoperative chemotherapy?

هل نستطيع التنبؤ بإنذار الورم الأرومي الكبدي القابل للاستئصال من خلال انخفاض المستوى المصلي لألفا فيتوبروتين خلال فترة العلاج الكيماوي قبل الجراحة؟ [38]

كان الهدف دراسة علاقة انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق العلاج الكيماوي قبل الاستئصال الجراحي في إنذار الورم الأرومي الكبدي. اختير (14) طفلاً مشخصاً بالورم الأرومي الكبدي في الفترة الزمنية الممتدة من(1991م) إلى (2011م). قُسّم الأطفال إلى مجموعتين مجموعة (A) ضمّت المرضى الذين لم يحدث لديهم النكس ومجموعة (B) ضمّت الأطفال الذين حدث لديهم النكس. شملت متغيرات الدراسة قيم ألفا فيتوبروتين قبل وبعد الانتهاء من العلاج الكيماوي.

- أظهرت النتيجة الأولية للدراسة تراجع متوسط ألفا فيتوبروتين بعد انتهاء حلقة من العلاج الكيماوي إلى **(7.28%)** (1.2%-36.8%) من القيمة البدئية عند التشخيص في المجموعة (A)؛ أمّا في المجموعة (B) تراجعَ إلى **(17%)** (12%-20%) من القيمة البدئية($p < 0.05$) . تراجع متوسط ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي إلى **(1.42%)** من القيمة

البدئية (0.07%–8.5%) في المجموعة (A)؛ أما في المجموعة B تراجع إلى (**7.55%**) (3.4%–12.4%) من القيمة البدئية($p < 0.02$) .

- **ثمانية** من الأطفال الذين تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأكثر من (log1)** بعد انتهاء حلقة من العلاج الكيماوي أكملوا الخطة العلاجية كاملةً **دون نكس**، بينما **حدث النكس** عند **أربعة أطفال** من بين **الستة** الآخرين الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من (log1)**.
- **سبعة** من الأطفال الذين تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأكثر من (log2)** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي (Preoperative) أكملوا الخطة العلاجية كاملة **دون نكس**، بينما **حدث النكس** عند **أربعة أطفال** من بين **السبعة** الآخرين الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من (2 log)**.
- أثبتت الدراسة أنّ الانخفاض المعتبر والباكر في قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي يقدم مؤشراً قوياً للبقيا، حيث ترافق مع نسبة عالية للشفاء؛ أما المرضى الذين لم يحدث لديهم تراجع واضح في مستوى ألفا فيتوبروتين بعد أوّل حلقة من العلاج الكيماوي لديهم خطر أعلى للنكس، حيث تشير بيانات دراسة فوكوزاوا إلى أنّ قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص كانت أعلى ونسبة انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين كانت أقل في المجموعة(B) (الذين حدث لديهم نكس) مقارنةً مع المجموعة (A) (الذين لم يحدث لديهم نكس).

8-2-دراسة مشفى سانت جود، الولايات المتحدة الأمريكية دراسة سريرية وصفية تحليلية قامت بها الباحثة (روزا نوين) وزملاؤها عام (2017) بعنوان

Rapid decrease of serum alpha fetoprotein and tumor volume predicts outcome in children with hepatoblastoma treated with neoadjuvant chemotherapy.

يتنبأ الانخفاض السريع في قيم ألفا فيتوبروتين المصلية وحجم الورم بالنتائج عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي، والخاضعين للعلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي. [39]

كان الهدف دراسة الانخفاض السريع في قيم ألفا فيتوبروتين المصلية وتراجع حجم الورم خلال علاج الورم الأرومي الكبدي غير القابل للاستئصال الجراحي عند التشخيص. اختير(34) طفلاً مشخصاً بالورم الأرومي الكبدي غير القابل للاستئصال الجراحي في الفترة الزمنية الممتدة من(1991م) إلى (2013م). شملت متغيرات الدراسة قيم ألفا فيتوبروتين وتراجع حجم الورم.

أظهرت نتيجة الدراسة انخفاض متوسط ألفا فيتوبروتين من (281570 نغ/مل) إلى (7862 نغ/مل) بعد حلقتي علاج كيماوي، وإلى (1748 نغ/مل) قبل الاستئصال الجراحي، كما

بلغ عدد المرضى الذين انخفض ألفا فيتوبروتين لديهم لأكثر من (90%) بعد حلقتي علاج كيماوي(24) مريضاً وكان لديهم معدل بقيا 5 سنوات ومعدل شفاء أعلى من أولئك الذين حصل لديهم انخفاض أقل من (90%). بلغ معدل البقيا 5 سنوات (96%)، أمّا معدل الشفاء (92%).

أثبتت الدراسة أنّ الأطفال الذين تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لأكثر من (90%) ما يعادل أكثر من (log 1) بعد شوطين من العلاج الكيماوي، لديهم معدل (EFS) و (OS) أعلى وأفضل من الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لأقل من (90%). تراجَع حجم الورم بعد تطبيق شوطين من العلاج الكيماوي من (481) ملم إلى (268) ملم، ما ترافق مع معدل (OS) أعلى. بينما لم يتأثر معدل (OS) مع التغيرات في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، وبعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي.

9-مكونات البحث:

يتكوّن البحث من ثلاثة أجزاء

9-1-الجزء الأول وهو القسم النظري الذي يتحدث عن الإطار النظري العام لموضوع الدراسة. ويتكون من ستة فصول:

1- الفصل الأول: مقدمة، الوبائيات.
2- الفصل الثاني: السببيات.
3- الفصل الثالث: التشخيص.
4- الفصل الرابع: التصنيف المرحلي.
5- الفصل الخامس العلاج.
6- الفصل السادس: الدراسات المرجعية.

9-2-الجزء الثاني وهو القسم العملي الذي يتضمن الإطار العام العملي، والمواد والطرائق المتبعة خلال الدراسة وصولاً للنتائج. ويتكون من ثلاثة 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.

9-3-الجزء الثالث: الخاتمة وتتضمّن الاستنتاجات والمحددات والتوصيات، ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث، والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تجرى لاحقاً حول هذا الموضوع بالإضافة إلى المراجع.

الجزء الأوّل: القسم النظري

الورم الأرومي الكبدي
Hepatoblastoma (HB)

الفصل الأوّل: مقدمة، الوبائيات

1-1- مقدّمة:

يُعدُّ الورم الأروميّ الكبديّ (HB) خباثة نادرة الحدوث، إلّا أنّه يشكل (80%) من كلِّ أورام الكبد عند الأطفال، ويصيب الرضع والدارجين بشكل خاص، ويصيب الذكور أكثر من الإناث. يتظاهر الورم عادةَ بكتلة بطنية لا عرضية، وقد يترافق مع نقص شهيّة وتعب؛ في حين أنَّ أعراض القصور الكبدي، أو اليرقان الانسدادي نادرة نسبياً، ويُعتبر ألفا فيتوبروتين (AFP) المشعر الورمي الأساسي في تشخيص الورم الأرومي الكبدي. [1]

1-2- الوبائيات:

تُشكِلُ أورام الكبد عند الأطفال ما يقارب (1%) من كلِّ الخباثات عند الأطفال، ويبلغ معدل الوقوع نحو (11/مليون) رضيع تحت عمر السنة، ونحو (6/مليون) طفل تتراوح أعمارهم بين (1-4) سنوات.

تقسَم خباثات الكبد عند الأطفال إلى ثلاثة تصنيفات: الورم الأروميّ الكَبديّ (HB) الذي يشكل نحو ثلثَي خباثات الكبد عند الأطفال، وسرطانة الخلية الكبدية (HCC)، وخباثات كبدية نادرة. وحسب الانتشار العمري يكون الورم الأرومي الكبدي (HB) هو المسيطر عند الأطفال الصغار؛ بينما تكون سرطانة الخلية الكبدية (HCC) هي المسيطرة عند المراهقين والأعمار الأكبر. على الرغم من ذلك فإنَّ الكثير من الأورام الحميدة نسيجياً تدخل في التشخيص التفريقي لكتل الكبد عند الرضع والأطفال. [2]

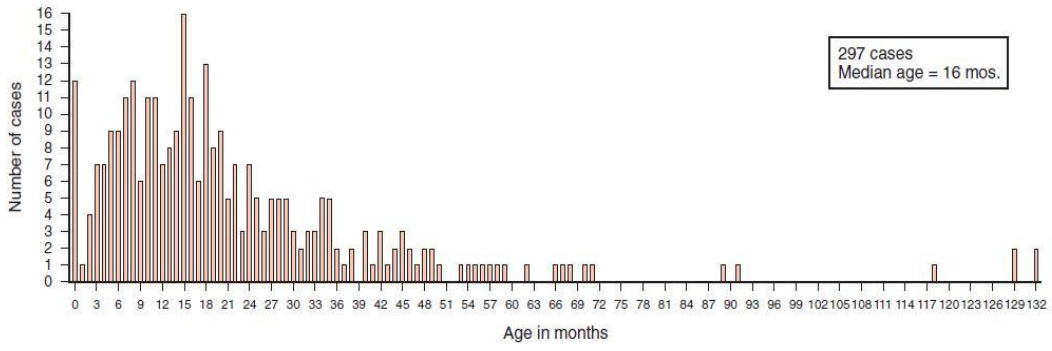
في دراسة تضمّنت (1256) حالة ورم كبدي بدئي عند الأطفال لـ Weinberg and Finegold، كان التوزع على الشكل الآتي: (43%) ورم أرومي كبدي(HB)، (23%) سرطانة الخلية الكبدية(HCC)، (13%) أورام وعائية حميدة، (6%) أورام عابية، (6%) ساركومات، (2%) أورام غديّة، (2%) فرط تنسج بؤري عقيدي و(5%) كانت أورام أخرى. وتتضمن أورام الكبد النادرة أورام الخلايا المنتشة والأورام العضلية المخططة. [3]

أمّا بالنسبة للتوزع بين الجنسين، فمعظم أورام الكبد تكون أشيع في الذكور منها عند الإناث، وتتراوح نسبة إصابة الذكور إلى الإناث بالورم الأرومي الكبدي من (1.5:1) إلى (2:1). [4]

للورم الأرومي الكبدي (HB) توزع عمري مميّز، وله ذروتان للحدوث: الأولى في الشهر الأول من العمر، والثانية بين (16و20) شهراً، وتحدث (90%) من حالات الورم الأرومي الكبدي(HB) عند الأطفال دون عمر (4) سنوات، وبشكل نادر فوق عمر خمس سنوات، فيما سُجّلت حالات من الورم الأرومي الكبدي عند البالغين. [4]

لوحظ وجود تباين في نسبة الوقوع بين البلدان، حيث يشخص في الولايات المتحدة الأمريكية (250) حالة ورم أرومي كبدي(HB) سنوياً؛ بينما في ألمانيا والمملكة المتحدة كانت 20، 15 حالة سنوياً على التوالي. [5]

ازداد مؤخراً معدّل وقوع أورام الكبد عند الرضع دون عمر السنة، وكان الازدياد أوضح عند الإناث، والسبب الأكثر أهمية هو ارتفاع معدل البقاء على قيد الحياة للولدان الخدّج، الذين يعتبرون عامل خطر هاماً لتطور الورم الأرومي الكبدي(HB). [6]



From Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier/Saunders; 2015.

الشكل (1-1): التوزع العمري للأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي. [16]

الفصل الثاني: السببيات

2-1-تمهيد:

يحدث الورم الأروميّ الكبديّ بآليّة غير معروفة في معظم الحالات، حيث تشير الطفرات الجينيّة إلى تطوّر عفوي للورم، وقد وُجِد أنّ الخِداج وانخفاض وزن الولادة جداً Very Low Birth Weight (VLBW) يزيدان خطر وقوع الورم الأرومي الكبدي. ومن الأسباب الشائعة أيضاً الانسمام الحملي والتألم الجنيني قبل أو خلال الولادة، بالإضافة إلى ذلك قد تلعب التشوهات الخَلقية والمتلازمات الوراثية دوراً في تطوّر الورم الأروميّ الكبديّ. [5]

2-2-الخِداج:

من أكثر الأمور المثيرة للاهتمام هو ارتفاع معدّل وقوع الورم الأرومي الكبدي عند الخدّج ومنخفضي وزن الولادة Low Birth Weight (LBW)، وأوّل ما اكتُشفت هذه العلاقة كانت في دراسة يابانية خلال (9) سنوات بين عامي (1985م) و(1993م)، حيث وُجِد أنَّ (3.9%) من مرضى الورم الأرومي الكبدي كانوا منخفضي وزن الولادة جداً (VLBW)، وأظهرت هذه الدراسة أنّ معدل وقوع الورم الأرومي الكبدي عند الولدان بين (2000-2999) غرام كان (1.21) بينما كان في أوزان أقل من (1000) غرام يساوي (15.64). [7]

أثبتت دراسة لدى مجموعة أورام الأطفال Children's Cancer Group(COG)، رجحان عدد الأطفال الخدّج في (76) حالة طفل مصاب بالورم الأرومي الكبدي [8]، وفي دراسة أخرى أجريت في كاليفورنيا وثّق ارتفاع خطر الورم الأرومي الكبدي عند الولدان منخفضي وزن الولادة جداً(VLBW)، وأظهرت هذه الدراسة أنّ عمر التشخيص عند منخفضي وزن الولادة جداً (VLBW) كان أكبر من عمر التشخيص عند طبيعيٍّ وزن الولادة مما يُفسَر جزئياً بعمر الحمل المصحح. ويعتقد أيضاً أنّ ارتفاع معدل البقاء على قيد الحياة عند الأطفال الخدّج ومنخفضي وزن الولادة (LBW) قد ساهم في ازدياد معدل وقوع الورم الأرومي الكبدي. [9]

أظهرت دراسات أخرى أنّ استخدام الفوروسيميد (Furosemide) والعلاج بالأوكسيجين عند الخدّج كانت عوامل تنبؤية باحتمال حدوث الورم الأرومي الكبدي (HB). [10]

بيّنت دراسة في المملكة المتحدة شيوع فرط السائل الامنيوسي والإرجاج وما قبل الإرجاج عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي (HB) ربما بسبب ارتباطها بانخفاض وزن الولادة، أو حدوث الخِداج. [11]

2-3-العوامل البيئية:

أشارت دراسة وبائية لعوامل خطر الورم الأرومي الكبدي أجريت من قبل Buckley وزملائه إلى ارتباط الورم الأرومي الكبدي مع تعرّض الأمّهات لمواد التعدين واللِحام، والمنتجات البترولية، مثل: زيوت السيارات، ومواد الطلاء، وتعرّض الأب للمعادن والمنتجات البترولية. [12]

وذكرت دراسات أخرى ارتباط وقوع الورم الأرومي الكبدي بتدخين الأبوين، حيث تضاعَف معدل وقوع الورم الأرومي الكبدي عند الأطفال لأبٍ وأمٍّ مدخنين. وبالفعل عام (2009م) أعلنت الوكالة الدولية لأبحاث السرطان International Agency of Research on Cancer أنّ تدخين الوالدين هو عامل سرطاني في تطور أورام الكبد عند الأبناء. [13-15] ومن جانب آخر، وعلى الرغم من ارتباط الكحول بشكل وثيق بحدوث تشمع الكبد وسرطانة الخلية الكبدية عند البالغين؛ فقد بيّنت دراسة لـ COG عدم وجود ارتباط بين تعاطي الكحول عند الأبوين وحدوث الورم الأرومي الكبدي عند الأبناء. [16]

يُعدّ التهاب الكبد الفيروسي مسؤولاً عن نسبة عالية من حالات سرطانة الخلية الكبدية (HCC). قبل توفر لقاح التهاب الكبد البائي في تايوان كانت سرطانة الخلية الكبدية تشكل (80%) من أورام الكبد عند الأطفال. وبعد تطوير لقاح فيروس التهاب الكبد البائي عام (1984) في تايوان انخفض معدل وقوع أورام الكبد عند الأطفال دون 6 سنوات من (100000/0.7) بين عامي (1981-1986) إلى (100000/0.36) بين عامي (1990-1994م). وأظهرت الدراسة أنّ تراجع معدّل وقوع أورام الكبد عند الأطفال بعد تطوير لقاح فيروس التهاب الكبد البائي بدا بشكل أوضح عند الذكور منه عند الإناث، والسبب وراء ارتباط النتائج بالجنس لايزال مجهولاً. [17]

2-4-المتلازمات الخَلقية والجينية:

إنَّ معظم خباثات الكبد عند الأطفال غير مرتبطة مع متلازمات جينية واضحة، لكن هناك عدد قليل من هذه المتلازمات تُظهر ارتباطاً مع الورم الأرومي الكبدي وسرطانة الخلية الكبدية، وبعض الأورام الحميدة؛ حيث حُدِّد في العقود الماضية العديد من الأمراض الوراثية، كعوامل خطر لتطوّر الورم الأرومي الكبدي عند الأطفال، مثل داء السلائل الورمي الغدي Familial Adenomatous Polyposis (FAP)، متلازمة بيكويث ويدمان Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS)، متلازمة إدوارد (تثلث الصبغي 18)، ومتلازمة Li-Fraumeni. [16]

2-4-1-متلازمة بيكويث ويدمان(BWS):

وهي متلازمة فرط نمو تتميّز بشكل كلاسيكي بارتفاع وزن الولادة، وضخامة اللسان، وقيلة سريّة وضخامة الأحشاء. وبعيداً عن هذه المميزات يبقى الخطر الأكبر لهذه المتلازمة هو التأهّب السرطاني مع خطر أعلى للوقوع في العقد الأول من الحياة، ومن أشيع الخباثات المسجّلة: الورم الأرومي الكلوي (43%)، والورم الأرومي الكبدي (20%)، وسرطان قشر الكظر (7%) وعلى الرغم من ذلك، فإنّ معظم أطفال بيكويث ويدمان لا يطورون سرطاناً. [18]

نتيجة الوقوع العائلي الكبير للورم الأرومي الكبدي عند مرضى متلازمة بيكويث ويدمان، فإنّه يوصَى بإجراء مراقبة دورية بالأمواج فوق الصوتية للبطن وإجراء ألفا فيتوبروتين. [18] وبسبب أنّ الورم الأرومي الكبدي يميل للحدوث بأعمار باكرة؛ ولأنّ قيم ألفا فيتوبروتين تكون عالية عند حديثي الولادة بشكل طبيعي، فإنّه من الضروري مراقبة الانخفاض النموذجي لقيم ألفا فيتوبروتين. [16]

ومن المحتمل تورط شذوذ التناسخ في الذارع القصير للصبغي (11) في الموقع (11p15.5) في الآلية المسببة للإمراضية عند مرضى بيكويث ويدمان(BWS)، حيث يحوي هذا الموقع على العديد من الجينات المرتبطة بتنظيم النمو مثل عامل النمو المشابه للأنسولين 2 Insulin-Like Growth Factor 2 (IGF2) وهو جين أمومي ينظم النمو الجنيني وتكاثر الخلايا وتمايزها. [19]

2-4-2-متلازمة السلائل الغديّة العائلية(FAP):

هي متلازمة قبل ورميّة ذات وراثة جسدية سائدة تحدث بسبب طفرة (Germ-line) في الجين الكابح للورم APC (*Adenomatous Polyposis Coli*). يتميّز الأشخاص المصابون بهذا المتلازمة بوجود مئات، أو ربما آلاف من السلائل الغدية الكولونية، وتتطوّر نسبة قليلة منها إلى سرطان مالم تستأصل جراحياً، وإنّ معدل وقوع الورم الأرومي الكبدي عند أطفال المرضى المصابين يبلغ (0.42 – 0.75%) مع عمر مشابه للوقوع الفرادي.

متلازمة غاردنر(Gardner) التي تمثل أحد أشكال (FAP)، تحدث فيها الأورام الرباطية والأورام العظمية مع أورام غدية متعددة في القولون والمستقيم ترتبط أيضًا بجين(APC) وتظهر باستمرار مع الورم الأرومي الكبدي. وبشكل مشابه لمرضى بيكويث ويدمان (BWS)، تشير التوصيات إلى ضرورة المراقبة الدورية عند الأطفال المعرضين لخطر الإصابة عن طريق إجراء مراقبة دورية بالأمواج فوق الصوتية للبطن، وإجراء ألفا فيتوبروتين. [18]

2-4-3-Li–Fraumeni syndrome (LFS):

وهي متلازمة قبل ورميّة تنتقل بوراثة جسمية سائدة، تتميز بحدوث ابيضاض دم وأورام في النسج الضامة مثل العظم والثدي والدماغ والكلية بأعمار باكرة. الأطفال المصابون بمتلازمة (LFS) Li–Fraumeni syndrome يحملون أيضاً طفرة (Germ–line) في الجين الكابح للورم (TP53) وتوجد في (1%) من حالات الورم الأرومي الكبدي. ومن المثير للاهتمام أنه تم اكتشاف طفرة (TP53) أيضاً في (24%) من حالات الورم الأرومي الكبدي الفرادي. [18]

2-4-4-متلازمة Simpson–Golabi–Behmel syndrome (SGBS):

تنتقل بوراثة مرتبطة بالصبغي الجنسي (X)، وهي متلازمة فرط نمو تتميز بوجود تشوهات خلقية متعددة وترفع خطر الإصابة بالأورام، مثل: الورم الأرومي الكبدي والورم الأرومي الكلوي. حيث تم الإبلاغ عن حدوث الورم الأرومي الكبدي لدى مرضى (SGBS) الذين يحملون طفرة GPC3 (glycan–3). [18]

2-4-5-متلازمة SOTOS:

متلازمة تنتقل بوراثة جسمية سائدة، وهي متلازمة فرط نمو أيضاً تتميز بضخامة في الرأس وسحنة وجه خاصة، وتأخر في التطور الروحي الحركي، وترتبط مع خباثات متعددة، مثل: الورم الأرومي العصبي، والورم الأرومي الكبدي، والورم المسخي (Teratoma). سجّلت حالة واحدة لطفل بعمر(21) شهر شُخّصت له متلازمة (SOTOS) وأصيب بالورم الأرومي الكبدي، ومن المثير للاهتمام أن الدراسة الصبغية أظهرت حذف صغير بالموقع (5q35) في منطقة (NSD1) The Nuclear Receptor Binding SET Domain Protein 1 gene المميزة لمتلازمة Sotos. [18]

2-4-6-الورام الليفي العصبي النمط 1 (Neurofibromatosis Type 1) NF1:

السمة المميزة هي الأورام الحميدة بما في ذلك الورم الليفي العصبي، يوجد حالة وحيدة لطفل بعمر (9) أشهر شُخّص له (NF1) أصيب بالورم الأرومي الكبدي بنمط جنيني جيد التمايز لكن لم يتم تسجيل أيّة طفرة جينية لدى هذا المريض. [18]

سُجِّل أيضاً حدوث الورم الأرومي الكبدي عند الأطفال المصابين بتثلّث الصبغي 18 (Edwards syndrome) [20] وعند مرضى داء خزن الجليكوجين نمط (1). [21] لوحظ أيضاً ارتباط داء فانكوني مع أورام الكبد، لكن كان يعزى غالباً إلى استخدام الأندروجين بالعلاج، حيث سُجِّلت حالات سرطان الخلية الكبدية، وبعض حالات الورم الغدي. [22]

Genetic syndrome	Gene/locus	Cytogenetic locus	Presumed function
Beckwith–Wiedemann syndrome	*IGF2/H19*	11p15.5	Fetal growth factor/noncoding RNA
Familial adenomatous polyposis/ Gardner syndrome	*APC*	5q21-q22	Antagonist of Wnt signaling
Li–Fraumeni syndrome	*TP53*	17p13.1	Inducer of cell cycle arrest, apoptosis, senescence, and DNA repair
Simpson–Golabi–Behmel syndrome	*GPC3*	Xq26	Regulator of cell division and growth
Sotos syndrome	*NSD1*	5q35	Histone methyltransferase
Neurofibromatosis type 1	*NF1*	17q11.2	Negative regulator of ras signaling

From Zimmermann A, Malogolowkin M, Perilongo G, Schweinitz D, editors. Pediatric liver tumors. Springer Science & Business Media; 2011 Jan 18.

الشكل (2–1): المتلازمات الجينية التي تترافق مع الورم الأرومي الكبدي. [18]

2–5 الشذوذات الصبغية:

قامت الدراسات إلى الآن بتحليل أكثر من (15) نمطاً نووياً للورم الأرومي الكبدي، واكتُشِف أنّ خلايا الورم الأرومي الكبدي في كثير من الأحيان كانت ثنائية الصيغة الصبغية، أو مفرطة الصيغة الصبغية، وعادةً ما تكون قليلة التشوهات الصبغية، أو بتشوهات محدودة.

أشيع الشذوذات الصبغية عند مرضى الورم الأرومي الكبدي كانت تثلّث الصبغيات (2،8،20)، ويوجد شذوذات أخرى أقل شيوعاً هي وجود نسخ إضافية من الصبغيات (7، 19، 5، 6، 22، 12، 17، 16، 13، 14، 1، 15، 21، 10)، أما نقص الصبغيات كان أقل تواتراً عند مرضى الورم الأرومي الكبدي وأكثرها شيوعاً وجود نسخ وحيدة من أحد الصبغيات (4، 9، 14، 15، 18، 21).

التشوّهات الشكلية تتضمن الصبغيات (2، 1، 4)، وأشيعها (1q12–q21, 2q35–q37 4q34).[18]

الفصل الثالث: التشخيص

3-1-تمهيد:

إنّ أهم عناصر التشخيص هي العمر عند بدء التظاهرات السريرية، الأعراض والعلامات السريرية، وجود أمراض أخرى، مستوى ألفا فيتوبروتين، الموجودات الشعاعية، والتشخيص الأكيد بالدراسة النسيجية للخزعة الكبدية. حالياً، أهم مشعر ورمي هو ألفا فيتوبروتين، حيث يرتفع عند (90%) من المرضى وأولئك ممن يُشخّصون بأرقام ألفا فيتوبروتين منخفضة فإنّهم يملكون سير سريري وإنذار أسوأ. [18]

3-2-التظاهرات السريرية:

معظم مرضى الورم الأرومي الكبدي غير عرضيّين، وغالباً ما تكون الأعراض على شكل كتلة بطنية، أو كبر بحجم البطن يُكشَف من قبل الأهل أو الطبيب، وقد يؤدي ازدياد حجم الورم إلى ألم بطني أو ضعف شهية، لكن يبقى الألم البطني أكثر شيوعاً عند المصابين بسرطانة الخلية الكبدية.

بشكل أقل شيوعاً، قد تكون التظاهرة الأولية للورم الأرومي الكبدي هي البطن الحاد نتيجة تمزق الورم، أو حدوث نزف ضمن البطن؛ في حين أنّ ظهور اليرقان نادر، وينتج عن امتداد الورم وضغطه على القناة الصفراوية وهو أكثر شيوعاً في الساركوما العضلية المخططة مقارنة بالورم الأرومي الكبدي. [18]

بشكل نادر قد يتظاهر الورم الأرومي الكبدي ببلوغ مبكر نتيجة إفراز موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG) من الخلايا الورمية. [18] حيث أظهرت دراسة على (48) طفلاً مصاباً بالورم الأرومي الكبدي أنّ نسبة البلوغ المبكر كانت (6%) جميعهم من الذكور، ولم تسجل أيّة حالة بلوغ مبكر عند الإناث المصابات بالورم الأرومي الكبدي. [23] وقد سُجّلت حالات من هشاشة العظام المعممة عند مرضى الورم الأرومي الكبدي، قد تؤدي إلى كسور عفوية متعددة. [24]

3-3-الموجودات المخبرية:

تتضمن المقاربة المخبرية للأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي تعداد الدم الكامل الذي يُظهِر عادةً فقر دم خفيف وارتفاعاً بتعداد الكريات البيضاء، وارتفاعاً بتعداد الصفيحات، حيث لوحِظ أنَّ ارتفاع تعداد الصفيحات الدموية أكثر من (500 ألف/مل) موجود عند (50-60%) من مرضى الورم الأرومي الكبدي عند التشخيص؛ ويعود السبب إلى فرط إفراز الثرومبوبويتين (TPO) من الخلايا الورمية. خمائر الكبد تبقى طبيعية عند معظم مرضى الورم الأرومي الكبدي، ويكون اضطرابها أكثر شيوعاً عند مرضى سرطانة الخلية الكبدية بسبب وجود مرض كبدي، أو بسبب انضغاط القناة الصفراوية.

المشعر الورمي الأساسي في تشخيص الورم الأرومي الكبدي هو ألفا فيتوبروتين، حيث يكون مرتفعاً عند نحو (90%) من المرضى. [18]

3-4-ألفا فيتوبروتين:

هو عبارة عن بروتين سكري وزنه الجزيئي (70) كيلو دالتون، ونصف عمره (4-9) أيام، يُنتَج من الكيس المحي بدايةً، وبعد الأسبوع الحملي (11) يبدأ إنتاجه من الكبد والسبيل الهضمي، وتكون ذروة ارتفاعه في الأسبوع الحملي (14). عند الولدان بتمام الحمل يكون المستوى المصلي للألفا فيتوبروتين عند الولادة بين (10000-100000) نانوغرام/مل، ويبدأ بالانخفاض ليصل عند الشهر السادس من الحياة إلى (50) نانوغرام/مل وبعمر السنة إلى قيمه كما عند البالغين. [25]

عند الولادة يكون ألفا فيتوبروتين مرتفعاً بشدة، ويتراجع هذا الارتفاع إلى أقل من (10) نانوغرام/مل خلال السنة الأولى من الحياة، الشكل(3-1)، وبالتالي عند الأطفال دون عمر السنة يكون من الصعب التفريق بين الارتفاع الطبيعي لقيم ألفا فيتوبروتين وارتفاعه نتيجة ورم خبيث، لذلك من المفيد في الحالات الملتبسة إجراء قياسيّ ألفا فيتوبروتين بفاصل بضعة أيام، حيث يشير الانخفاض العفوي بدون أي علاج إلى الطبيعة الفيزيولوجية لقيم ألفا فيتوبروتين المرتفعة. [18]

وسطي قيم ألفا فيتوبروتين عند تشخيص الورم الأرومي الكبدي (10000) نانوغرام/مل في معظم الدراسات. بالإضافة لدوره في التشخيص، فإنّ الفا فيتوبروتين يلعب دوراً هاماً في تقييم الاستجابة للعلاج والانذار عند مرضى الورم الأرومي الكبدي. على الرغم من ذلك فإنَّ ارتفاعه غير محصور بالورم الأرومي الكبدي، بل من الممكن أن يرتفع في أورام أخرى، مثل: أورام الخلايا المنتشة، الأورام العابية، الورم الوعائي البطاني الطفلي. يرتفع أيضاُ في حالات مرضية غير ورمية

مثل التهاب الكبد الفيروسي والتيروزينميا، لكن في هذه الحالات لا يكون الارتفاع بالقدر الموجود في الورم الأرومي الكبدي. [18]

القيم المرتفعة بشدّة لمشعر ألفا فيتوبروتين قد تُقرَأ بشكل خاطئ على أنّها قيم منخفضة، وتسمى هذه الظاهرة (Hook effect)، وهي ظاهرة معروفة ومميزة ويمكن أن تحدث في قياس المشعرات الورمية المختلفة، ومنها ألفا فيتوبروتين، ويتم تدارك هذه الظاهرة عن طريق تمديد العينات قبل القياس.

عند الأطفال الذين لديهم قيم ألفا فيتوبروتين طبيعية، يجب أن تؤخذ العديد من التشخيصات التفريقية بعين الاعتبار حسب عمر الطفل والموجودات السريرية والشعاعية. ولابدّ من الإشارة إلى أنّ حدوث الورم الأرومي الكبدي مع ألفا فيتوبروتين طبيعي هو أمر نادر، وعندئذٍ يكون له خصائص مختلفة تماماً عن أولئك المصابين بالورم الأرومي الكبدي النموذجي، مثل: العمر الكبير للطفل عند التشخيص، والورم متعدد البؤر، وامتداد الكتلة إلى خارج الكبد، ونمط نسيجي صغير الخلايا غير المتمايز، والاستجابة الضعيفة للعلاج الكيماوي، والإنذار الأسوأ؛ [18] حيث تشير (SIOPEL) إلى أن قيم ألفا فيتوبروتين الأقل من(100) نانوغرام/مل قد تعكس إنذاراً سيئاً. [26]

Age (days)	AFP mean (ng/mL)	AFP 95.5% interval (ng/mL)
0	41,687	9,120–190,546
1	36,391	7,943–165,959
2	31,769	6,950–144,544
3	27,733	6,026–125,893
4	24,210	5,297–109,648
5	21,135	4,624–96,605
6	18,450	4,037–84,334
7	16,107	3,524–73,621
8–14	9,333	1,480–58,887
15–21	3,631	575–22,910
22–28	1,396	316–6,310
29–45	417	30–5,754
46–60	178	16–1,995
61–90	80	6–1,045
91–120	36	3–417
121–150	20	2–216
151–180	13	1.25–129
181–720	8	0.8–87

From Zimmermann A, Malogolowkin M, Perilongo G, Schweinitz D, editors. Pediatric liver tumors. Springer Science & Business Media; 2011 Jan 18.

الشكل (3-1): قيم ألفا فيتوبروتين حسب العمر بالأيام. [18]

3-5-الدراسة الشعاعية:

3-5-1-تمهيد:

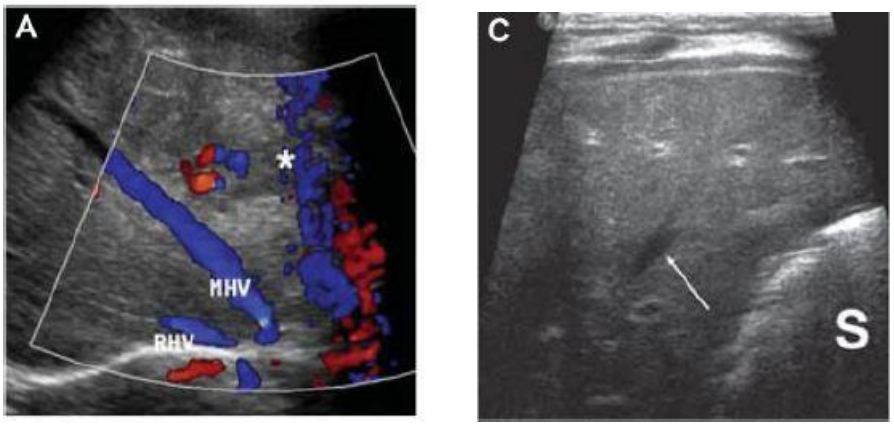
في حال الاشتباه بورم كبدي يُجرَى بدايةً تصوير للبطن بالأمواج فوق الصوتيّة، وبحال أظهر الورم ارتفاع الصدوية مع مشاهدة تروية دموية بالدوبلر، فإنّ ذلك يثير الشبهة حول إصابة واحد أو أكثر من الأوعية الكبدية. وعلى الرغم من أنَّ هذه الموجودات تقترح الخباثة إلا أنّها غير مؤكّدة، ويجب أن تُتبع بطرق تصوير أخرى، مثل: الطبقي المحوري المحوسب مع حقن المواد الظليلة، والتصوير بالرنين المغناطيسي، أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني. ولا بدَّ من إجراء التصوير الطبقي المحوري المحوسب للصدر لتأكيد، أو نفي وجود نقائل إلى الرئتين عند الشك القوي بالورم الأرومي الكبدي. [5]

3-5-2 الأمواج فوق الصوتية:

يعدُّ تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية الإجراء الأوّلي في تقييم أي طفل لديه كتلة بطنيّة، ويتم إجراؤه للمرضى جميعاً، ذلك لأنه واسع الانتشار وغير راضٍّ أو مؤلم، وبإمكانه إظهار الكتلة الخبيثة وانتشارها إلى الجوار ودراسة الأوعية الدموية عن طريق الدوبلر.

في معظم أورام الكبد، يمكن تأكيد المنشأ الكبدي لهذه الأورام بسهولة، وبحال الالتباس، فإن تحرّك الآفة مع حركات التنفس يمكن أن يشخّص المنشأ الكبدي لها. ومن المفيد أيضاً استخدام تقنية الدوبلر لتحري التروية الدموية للورم، حيث يفيد استخدام هذا التصوير في تقييم الوضع التشريحي لأوعية الكبد وقد يكون الإجراء الأفضل في تقييم الغزو الوعائي. ولأنَّ التصوير بالأمواج فوق الصوتية لا يحتاج لتركين، وتحمّله جيد من الأطفال المرضى، فإن التصوير يمكن أن يُعاد حسب الضرورة.

يفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية في إجراء الخزعة الموجّهة، لكنّه غير مفيد في التقييم بعد العمل الجراحي بسبب امتلاء المسكن الورمي بالثرب، أو بالعرى المعوية. [18]



From McCarville MB, Roebuck DJ. Diagnosis and staging of hepatoblastoma: imaging aspects. Pediatric blood & cancer. 2012 Nov;59(5):793-9.

الشكل (3-2): تصوير بالأمواج فوق الصوتية

الصورة اليسرى: كتلة كبدية (مشار إليها برمز النجمة*) تغطي الوريد الكبدي الأوسط دون أن تغزوه، كما يظهر الوريد الكبدي الأيمن. الصورة اليمنى لنفس المريض تظهر الفص الكبدي الأيسر والوريد الكبدي الأيسر (مشار إليه بالسهم) والمعدة (مشار إليها بالحرف S). [27]

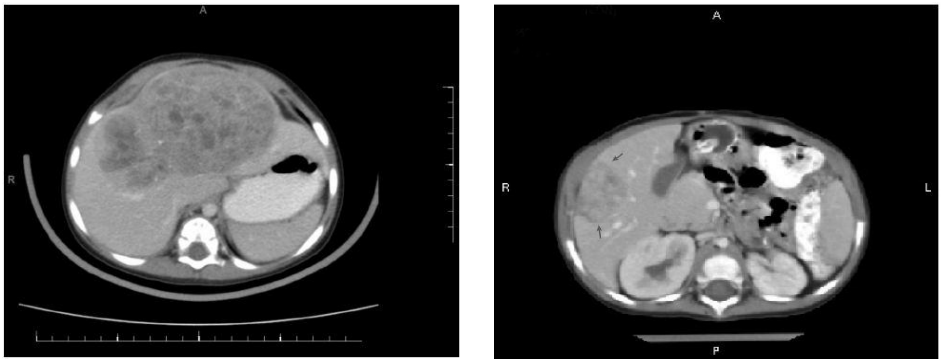
3-5-3 الطبقي المحوري المحوسب:

يعدُّ الطبقي المحوري المحوسب وسيلة أساسية في تشخيص الورم الأرومي الكبدي، وله دور هام في تقييم الاستجابة للعلاج قبل وبعد الجراحة. يجب إجراؤه مع الحقن الوريدي للمواد الظليلة (اليود غير المؤين)؛ أمّا استخدام المواد الظليلة عبر الفم فهو إجراء اختياري حسب الحاجة. عادةً ما يتم حقن 2 مل/كغ من المواد الظليلة غير المؤينة (بتركيز 300ملغ/مل يود)، والأفضل أن يكون الحقن الوريدي باستخدام المضخة بمعدل (1.2 – 3) مل/ثانية، ذلك حسب وزن الطفل، وحسب قطر القثطرة الوريدية. الصور الباكرة (20-30 ثانية بعد الحقن) تُظهر التروية الشريانية الكبدية بشكل واضح، أمّا الصور في الطور البابي (60 ثانية بعد الحقن) تُظهر بوضوح حواف الورم، وهي الأفضل لتقييم الارتشاح البابي.

يجب تقييم صور الحوض والبطن بشكل دقيق لكشف الانتشار البيرتواني بالإضافة لدراسة النافذة العظمية. وللطبقي المحوري المحوسب دور أساسي أيضاً في تقييم الرئتين بحثاً عن النقائل. ونظراً لكون نقائل الورم الأرومي الكبدي للرئتين غالباً ما تتوضع في القاعدتين الرئويتين؛ لذلك لابدَّ من تقييم القاعدتين بشكل جيد، لكن للأسف، قد يؤدي التخدير العام إلى انخماص القاعدتين ويزيد ذلك وجود كتلة بطنية. ويمكن تفادي هذا الاختلاط عن طريق خلط الغاز بحيث يتم البدء

بالنيتروجين والاستكمال بالأوكسيجين، مع تطبيق ضغط نهاية الزفير الإيجابي(Peep) خلال التصوير. ويمكن بمناورة أخرى توسيع الرئتين بشهيق قسري لمدة (7–8) ثوانٍ، وفي حال فشل المناورات السابقة يمكن أن يكون تصوير الطفل بوضعية الاضطجاع البطني مفيداً.

على الرغم من تطوّر تقنيات التصوير الطبقي المحوري المحوسب متعدد الشرائح (MSCT)، فأنّ البحث والدراسة الدقيقة للصور لاتزال ضرورية لكشف النقائل وتحديد امتداد الورم وارتشاحه بالعناصر المجاورة بشكل دقيق. [18]



From Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier/Saunders; 2015

الشكل (3–3): تصوير بالطبقي المحوري المحوسب

الصورة اليمنى: يظهَر ورماً أرومياً كبدياً منخفض الدرجة، كُشف عن طريق المراقبة لمريض عالي الخطورة، الصورة اليسرى: يظهَر ورماً أرومياً كبدياً كبير الحجم، يشغل معظم الفص الأيسر وجزءاً من الفص الأيمن.[16]

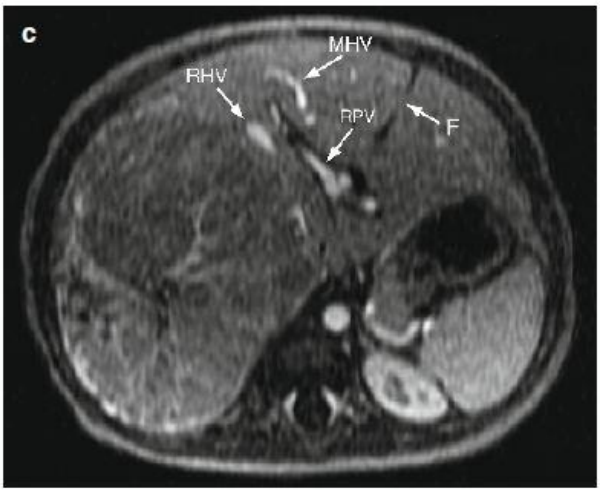


From Hu HM, Zhang WL, Wang YZ, Zhang Y, Yi Y, Li F, Zhi T, Huang DS. Treatment outcomes for hepatoblastoma children with pulmonary metastasis and extrapulmonary involvement: experience of 36 cases at a single institution. Translational Cancer Research. 2020 Oct;9(10):6402

الشكل (3–4): تصوير بالطبقي المحوري المحوسب للرئتين عند طفل مصاب بالورم الأرومي الكبدي يظهر نقائل عقدية. [28]

3-5-4-الرنين المغناطيسي:

يقدّم التصوير بالرنين المغناطيسي صورة واضحة لأورام الكبد البدئية مع تصوير ممتاز للتشريح الوعائي، وكما هو الحال في الطبقي المحوري المحوسب، فإنّ مظهر الورم الأرومي الكبدي يختلف حسب الطبيعة النسيجية للورم. ويبقى التصوير بالرنين المغناطيسي أفضل في تقييم الارتشاح الوعائي باستخدام تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي؛ حيث يمكن كشف امتداد غزو الورم للأوعية الدموية، بالتالي يقدم مرشداً هاماً لإمكانية الاستئصال الجراحي. [27]



From Zimmermann A, Malogolowkin M, Perilongo G, Schweinitz D, editors. Pediatric liver tumors. Springer Science & Business Media; 2011 Jan 18

الشكل (3-5): تصوير بالرنين المغناطيسي لورم أرومي كبدي في القطع VI و VII ويزيح الوريد الكبدي الأيمن. [18]

3-5-5-التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET SCAN:

له دور مفيد في التشخيص وتحديد المرحلة وتقييم الاستجابة وكشف النكس والنقائل. [18]

3-6-الخزعة:

حسب القواعد الارشادية للجمعية الألمانية لأمراض الدم والأورام عند الأطفال (GPOH) (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) فإن الأطفال بين عمر(6) أشهر و(3) سنوات الذين لديهم ورم كبدي وألفا فيتوبروتين أكثر من(1000) نانوغرام/مل أو أكثر من ثلاثة أضعاف القيمة الطبيعية حسب العمر، فإن الخزعة غير ضرورية للتشخيص، لأن المتّهم الوحيد بهذه المرحلة العمرية هو الورم الأرومي الكبدي. [29]

بينما تشير القواعد الإرشادية لـ (SIOPEL) إلى ضرورة إجراء الخزعة. وتوضّح أنّه على الرغم من أنّ ارتفاع ألفا فيتوبروتين عند طفل لديه تصوير يشتَبه بوجود ورم كبدي، يشير وبقوّة إلى الورم الأرومي الكبدي، إلّا أن الخزعة مطلوبة بشكل هام للحصول على تأكيد نسيجي، ومضاد الاستطباب الوحيد للخزعة هو وجود تمزق للورم داخل محفظة الكبد. [18]

الطريقة المفضلة حالياً لإجراء الخزعة هي بالإبرة عبر الجلد بمساعدة التصوير بالأمواج فوق الصوتية، ويجب أخذ الخزعة بعمق قصير من المتن الكبدي (Parenchyme) لتقليل خطر حدوث انزراع ورمي.

الاختلاط الحاد الأشيع هو حدوث النزف بالورم. في دراستَي (SIOPEL 1 , 2) لم يسجّل أي اختلاط مهدد للحياة لدى (96) حالة ورم أرومي كبدي أُجريت لهم الخزعة الكبدية، وسجّلت اختلاطات صغرى في (7%) من الحالات (96/7) حيث كانت: نزف من مكان الدخول عند 4 مرضى، ألم بطني عند مريضين، إنتان جرح العمل الجراحي عند مريض واحد أجريت له خزعة مفتوحة.

عند وجود قيم ألفا فيتوبروتين مرتفعة يكون الهدف الأساسي من الخزعة هو تفريق التشخيص بين سرطانة الخلية الكبدية (HCC)، والورم الأرومي الكبدي (HB) خصوصاً بغياب مرض كبدي مستبطن؛ أما المرضى الذين لديهم قيم ألفا فيتوبروتين طبيعية فإن التشخيصات التفريقية قد تضم الساركوما البدئية، أو ورماً عضلياً خبيثاً، أو سرطانة ليفية. [18]

3-7-الدراسة النسيجية:

تتطور خلايا الورم الأرومي الكبدي من انقسام الأرومة الكبدية (Hepatoblast) والتي يمكن أن تتمايز وفقاً لمراحل تطور الكبد المختلفة، وقد تمّ وضع التصنيف النسيجي للورم الأرومي الكبدي عام 1967 من قبل Ishak and Glunz، وتم تقسيم التصنيف إلى نمطين: الظهاري والمختلط، حيث يحوي النمط الظهاري على نمطين فرعيين حسب درجة التمايز، هما: الجنيني والمضغي. وقد يتفرع عنهما نمط فرعي هو المختلط الجنيني-المضغي؛ أما النمط المختلط فهو وجود مكونات اللحمة المتوسطة (Mesenchymal Stroma) بالإضافة للظهارية. [30]

ويتم تحديد الأنماط من خلال نسبة تواجد المكونات الظهارية، ويصنّف على أنّه نمط ظهاري في حال كانت نسبة المكونات الظهارية المنشأ أكثر من (60%)، وعند وجود نسبة(60:40) يتم تحديد النمط على أنه مختلط. [5]

تم اعتماد معايير جديدة للتصنيف النسيجي للورم الأرومي الكبدي عام (2002م) وتم توسيعها أيضاً عام (2005م) من قبل Hepatoblastoma tumor family

وتم تقسيم الأنماط على الشكل الآتي:

- النمط الظهاري ويضم:
  - -النمط الفرعي الجنيني.
  - -النمط الفرعي المضغي.
  - -النمط الفرعي الجنيني-المضغي.
  - -النمط الفرعي التربيقي الكبير.
  - -النمط الفرعي صغير الخلايا غير المتمايز.
- النمط المختلط (الظهاري واللحمة المتوسطة) مع أو بدون مميزات مسخية.

يشكّل النمط الظهاري نحو (55%) بينما النمط المختلط (45%)، ولكن عند أخذ جميع الأنواع بعين الاعتبار، فإن نحو (85%) منها تحتوي على مكونات جنينية ومضغية بنسب متفاوتة. النمط الفرعي الجنيني هو الأفضل إنذاراً؛ بينما يكون النمط الفرعي صغير الخلايا غير المتمايز هو الأسوأ إنذاراً. من الجدير بالذكر عدم وجود ارتباط بين العمر عند تشخيص الورم الأرومي والنمط النسيجي. [31]

Hepatoblastoma, wholly epithelial type
Fetal subtype
Mixed embryonal/fetal subtype
Macrotrabecular subtype
Small cell undifferentiated subtype
Hepatoblastoma, mixed epithelial, and mesenchymal type
Without teratoid features
With teratoid features
Hepatoblastoma, not otherwise specified (NOS)

From Zimmermann A, Malogolowkin M, Perilongo G, Schweinitz D, editors. Pediatric liver tumors. Springer Science & Business Media; 2011 Jan 18.

الشكل (3-6): التصنيف النسيجي للورم الأرومي الكبدي حسب SIOPEL. [18]

الفصل الرابع: التصنيف المرحلي

4-1-تمهيد:

يوجد نظامان رئيسان للتصنيف المرحلي للورم الأرومي الكبدي عندي الأطفال، أوّلهما: التصنيف الأوروبي لـ (SIOPEL)، ويسمى نظامها (PRETEXT) اختصاراً لـ (انتشار الورم قبل العلاج) (PRETreatment EXTent of disease) ويعتمد هذا النظام على التصنيف بناءً على الموجودات الشعاعية قبل البدء بأي العلاج. [18]

أمّا النظام الثاني المُعتمَد في أمريكا الشمالية فهو نظام (COG) الذي يعتمد على التصنيف بعد الاستئصال الجراحي. [18،32]

يوجد أيضاً نظام تصنيف مرحلي، يُستخدم في اليابان، يعتمد على تصنيف (TNM) وهو أقرب لتصنيف PRETEXT. [18]

4-2-تصنيف PRETEXT

يعتمد نظام PRETEXT على عدد القطّاعات الكبدية المتجاورة غير المصابة بالورم، حيث يُحدِد عدد القطاعات الكبدية الواجب استئصالها لتحقيق استئصال كامل للورم.

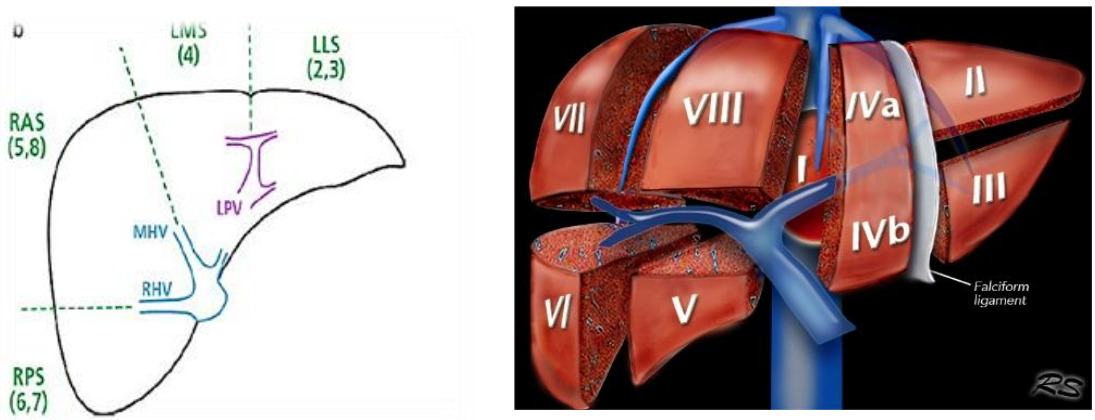
تم تقسيم الكبد إلى 4 قطّاعات على النحو الآتي:

القطاع الأيسر الوحشي (LLS) يضم القطعتين الكبديتين II،III .

القطاع الأيسر الإنسي (LMS) يضم القطعتين IVa، IVb.

القطاع الأيمن الأمامي (RAS) يضم القطعتين الكبديتين V،VIII .

القطاع الأيمن الخلفي (RPS) يضم القطعتين الكبديتين VI،VII. [33]



From Zimmermann A, Malogolowkin M, Perilongo G, Schweinitz D, editors. Pediatric liver tumors. Springer Science & Business Media; 2011 Jan 18.

الشكل (4-1): قطاعات الكبد حسب نظام PRETEXT. [18]

يتم تصنيف الورم من (1) إلى (4) بالأرقام الرومانية (I،II ،III ،IV)، ويعتمد التصنيف على الامتداد ضمن الكبد بناءً على عدد القطاعات المتجاورة غير المصابة، يوجد مركّبات أخرى في تصنيف PRETEXT هي الإصابة الوعائية للوريد الباب أو الأوردة الكبدية، والانتشار داخل البطن والنقائل البعيدة.

ولفهم آلية التجاور في القطاعات غير المصابة، نذكر على سبيل المثال: إنّ الأورام المركزية تصيب كلا القطاعين الأيسر الإنسي، والأيمن الأمامي، إلّا أنها تصنّف على أنّها مرحلة (III)، لأنّ القطاعين غير المصابين الأيسر الوحشي والأيمن الخلفي هما غير متجاورين.

وبشكل مشابه، في الأورام متعددة البؤر، يُمكن أن تتواجد الآفات فقط في القطاع الأيسر الوحشي والأيمن الأمامي، وتصنّف على أنها مرحلة (III) على الرغم من وجود قطاعين غير مصابين، لكن هذين القطاعين غير متجاورين. وسيتم استئصال القطاع الأيسر الإنسي أيضاً في سبيل تحقيق استئصال كامل للورم.

في الأورام الكبيرة من الصعب أحياناً تمييز كون الورم يغزو هذه القطعة أم أنّه يدفعها بفعل ضغط الكتلة الكبيرة للورم، ويتم تدارك هذه الحالة عن طريق الدراسة الدقيقة للأوعية الكبدية، حيث إذا كان الورم بجانب واحد من الوريد الكبدي أو البابي فهذا يقترح أنه يدفع القطعة الكبدية أكثر من كونه يغزوها، وبحال تعذّر التمييز يُقترَح اعتباره غزواً واعتماد مرحلة PRETEXT أعلى. [33]

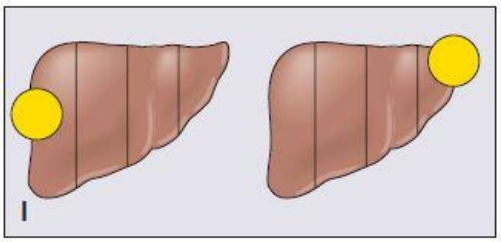
- **التشريح الوعائي:**

إنَّ التشريح الوعائي للكبد هو مفتاح تقييم الامتداد الورمي ضمن الكبد، حيث يكون تشريح فرع الوريد الباب الرئيسي سهل التقييم؛ حيث يتشعب إلى فرعين كبيرين: الوريد الباب الأيسر(LPV) والوريد البابي الأيمن(RPV)، وقد يوجد فرع ثالث لكنه قليل الشيوع.

أمّا الأوردة فوق الكبد أكثر تغيّراً، والشكل النموذجي لها هو وجود ثلاثة أوعية كبيرة هي الوريد الكبدي الأيسر(LHV)، الوريد الكبدي الأوسط (MHV)، الوريد الكبدي الأيمن (RHV) وتتلاقى هذه الأوردة الثلاثة لتصبّ في الوريد الأجوف السفلي، والتغير التشريحي الأكثر شيوعاً هو وجود جذع قصير من كلٍّ من الوريد الكبدي الأيسر(LHV) والوريد الكبدي الأوسط (MHV)، و/أو وجود أكثر من وريد كبدي أوسط (MHV). والطريقة الأفضل في تمييز الوريد الكبدي الأوسط (MHV) هو أنّه يميل للتوضع في نفس المستوى المائل للحفرة المرارية. الوريد الكبدي الأيمن الملحق شائع، لكنه غير هام في تصنيف PRETEXT. [18]

4-2-1-PRETEXT I:

هي الأورام التي تشمل القطاعين الأيمن الخلفي (RPS) أو الأيسر الوحشي (LLS) فقط؛ لذلك تكون دائماً قابلة للاستئصال عند التشخيص، وهي قليلة الشيوع، وربما تُكشَف خلال إجراء المراقبة الدورية للمرضى عاليّ الخطر كمتلازمة بيكويث ويدمان (BWS)، أو مصادفةً عند الاستقصاء لسبب آخر. [18]



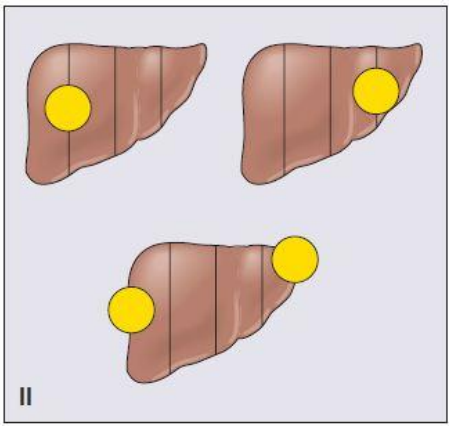
From Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier/Saunders; 2015.

الشكل (4-2): PRETEXT I. [16]

4-2-2-PRETEXT II:

تكون غالباً أحادية البؤرة، إمّا في الفص الأيمن أو الأيسر، ومن الناحية النظرية، فإن الأورام متعددة البؤر التي تشمل فقط الأجزاء الوحشية اليسرى والخلفية اليمنى، ستكون قابلة للاستئصال دوماً. [21]

في الأصل لم يكن هناك تصنيف للأورام التي تشمل الفص المذنّب (Caudate Lobe) (القطعة 1 في تشريح الكبد) فقط، فيما بعد تمّ تضمينه لتصنيف PRETEXT المعدّل عام (2005) حيث تم اعتباره(c1). [18]

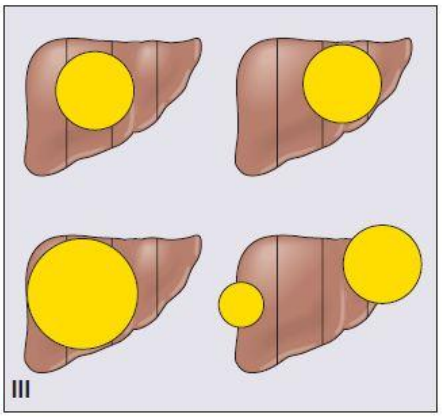


From Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier/Saunders; 2015.

الشكل (4-3):PRETEXT II [16]

4-2-3-III PRETEXT:

يعدُّ التمييز بين مرحلتي (II) و (III) من أصعب المهام في تصنيف الورم الأرومي الكبدي حسب PRETEXT، وقد يكون سهلاً في أورام الفص الأيمن؛ حيث يمتد من القطع اليسرى الوحشية (II و III) عن طريق الشق في الرباط المدور والوريد البابي الأيسر، وهذه البنى عادةً ما تكون سهلة التمييز عن طريق التصوير الشعاعي بالمقاطع العرضية والإكليلية، لكن عندما يكون الورم في الفص الأيسر فإن العنصر الأهم في تحديد الموقع بدقة هو الوريد الكبدي الأيمن (RHV) الذي غالباً ما يكون صعب التمييز عبر الصور الشعاعية، ويجب تفريقه عن الأوردة الملحقة التي تصب في الوريد الأجوف السفلي. [18]



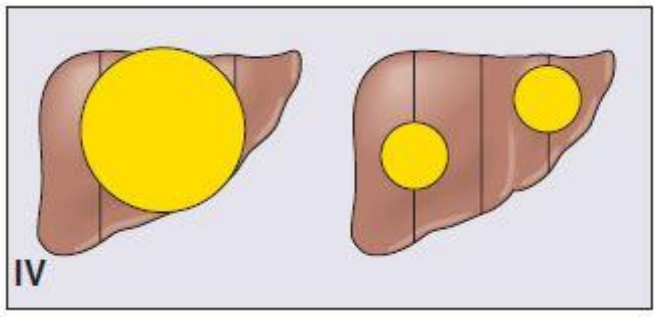
From Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier/Saunders; 2015.

الشكل (4-4): PRETEXT III [16]

4-2-4-IV PRETEXT:

أورام المرحلة الرابعة تشمل كل قطاعات الكبد الأربعة وبالتالي _ باستثناءات نادرة جداً_ هي حكماً غير قابلة للاستئصال عند التشخيص بدون زرع الكبد.

لكن تشير دراسات (SIOPEL) إلى أنَّ العديد من الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي مرحلة (IV) خضعوا لاستئصال كبد ثلثي بعد العلاج الكيماوي، ومن غير الواضح فيما إذا كان بعضهم قد صُنفوا مرحلة (IV) بشكل خاطئ. [18]

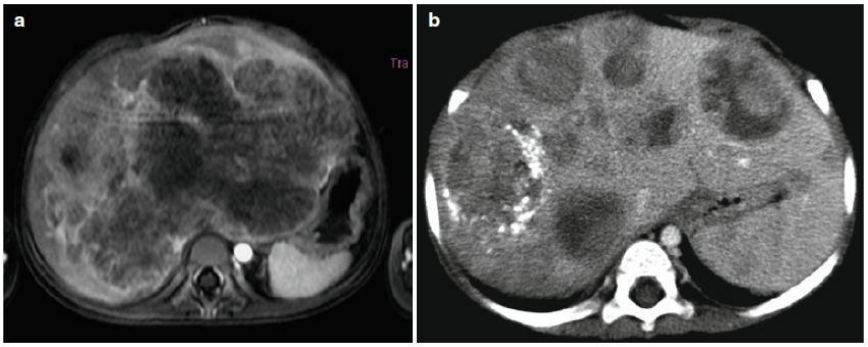


From Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier/Saunders; 2015.

الشكل (4-5): PRETEXT IV. [16]

4-2-5-الورم متعدد البؤر:

إنَّ ظهور أكثر من آفة في الكبد بغض النظر عن الحجم وتنصيف (PRETEXT)، يُصنّف على أنّه (F_1)، أمَا وجود آفة وحيدة البؤرة يصنف على أنّه (F_0). [18]



From Zimmermann A, Malogolowkin M, Perilongo G, Schweinitz D, editors. Pediatric liver tumors. Springer Science & Business Media; 2011 Jan 18

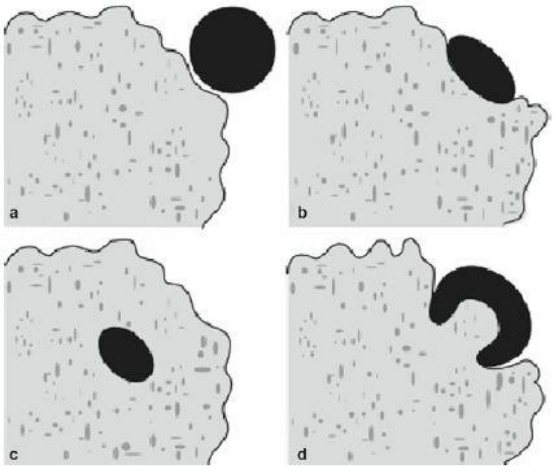
الشكل (4-6):PRETEXT F

الصورة اليسرى: تصوير بالرنين المغناطيسي تظهر ورماً أروميا كبدياً وحيد البؤرة (PRETEXT IV F_0). الصورة اليمنى: التصوير الطبقي المحوري تظهر ورماً أروميا كبدياً متعدد البؤر يشمل جميع القطع الكبدية (PRETEXT IV F_1). [18]

4-2-6-اكتناف الأوعية الدموية:

اكتناف الورم في كلٍّ من أوردة الجملة البابية والجملة الوريدية الجهازية (الأوردة الكبدية و/أو الأجوف السفلي) هو أمر شائع في الورم الأرومي الكبدي.

تمّ تعريف مصطلح اكتناف الورم في تعديل PRETEXT عام (2005) وقسّم إلى نمطين: الأول هو الغزو الورمي للمعة الوريد (*invasion*)؛ أمّا الثاني فهو التغطية الكاملة للوريد بالورم مع أو بدون انسداد اللمعة (*encasement*)، ونفترض أنّ الورم تمت تغطيته بالكامل عندما لا نتمكن من رؤية الوريد في مكانه المتوقع مما يشير إلى إزاحته من مكانه أو اشتماله من الورم. وعلى الرغم من كلا الشكلين يُعدّ عاملاً إنذارياً سيئاً، إلا أنّ الغزو قد يحمل إنذاراً أسوأ من التغطية. أمّا الورم الذي يتاخم الوريد دون أن يغزوه، يكون خارج تعريف السابق. [18]



From Zimmermann A, Malogolowkin M, Perilongo G, Schweinitz D, editors. Pediatric liver tumors. Springer Science & Business Media; 2011 Jan 18

الشكل (4-7): أنماط الإصابة الوعائية [18]

a: يقترب الورم من الوعاءb: يتاخم الوعاء c: تغطية dencasement : غزو invasion

إنّ اكتناف الوريد البابي الأيسر(LPV) أو الأيمن (RPV) أو واحد من الفروع الرئيسة يصنّف(P_1) وعند اكتناف كلا الجذعين و/أو الوريد البابي الأوسط (MPV) يكون التنصيف (P_2). اكتناف واحد أو أكثر من أوردة الكبد أو فروعهم الكبرى ينصف (V_1)، (V_2) على الترتيب، أمّا (V_3) يُعطى عندما يكون هناك إصابة في كل الأوردة الكبدية الثلاثة و /أو الوريد الأجوف السفلي. وإنَّ الغزو للوريد (invasion) يشار إليه باللاحقة(-a).

إنّ انضغاط الوريد الأجوف السفلي شائع جداً عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي، ولكنه لا يُعدُّ اكتنافاً. [18]

4-2-7-الانتشار خارج الكبد إلى البطن:

صنّف نظام PRETEXT الامتداد المباشر للورم من الكبد إلى الحيّز البيرتواني إلى(E_1)، (E_{1a})، (E_2)، (E_{2a})، وصنّف أيضاً وجود أو غياب تمزق للورم عند التشخيص إلى (H_1)، (H_0) على التوالي. وعلى الرغم من ذلك، لا يوجد دليل فيما إذا كان كل من (E) و(H) هي عوامل للإنذار السيئ، إلا أنّها معرّفة حسب (SIOPEL) على أنّها عالية الخطر. ممكن أن يغزو الورم جدار البطن، الحجاب الحاجز، أو أعضاء قريبة، مثل الكولون والبنكرياس، وهي سهلة الكشف عن طريق التصوير الشعاعي بالطبقي المحوري المحوسب، أو الرنين المغناطيسي لكنها تبقى قليلة الشيوع عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي.

الامتداد المباشر يصنف إلى (E_1) والخزعة غير ضرورية للتأكيد في حال كان التصوير الشعاعي واضحاً وجليّاً، وإنّ غزو المرارة وحدها لا يصنّف على أنّه (E_1). يعدُّ الانتشار إلى البيرتوان على شكل عقيدات قابلة للكشف عن طريق التصوير المقطعي المحوسب، أو الرنين المغناطيسي، خصوصاً إذا كان مختلطاً بحبن، أمر شائع، وهذا الانتشار يُعدُّ (E_2) بغض النظر عن حجم الآفة البدئية. ويشار إلى وجود حبن باللاحقة (-a). لكن من غير الواضح فيما إذا كان وجود الحبن عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي يسيء للإنذار.

تمزق الورم (يشاهد عن وجود نزف بالبيرتوان) يصنّف على أنه (H_1)، وهذا يتطلّب موجودات سريرية وشعاعية ومخبرية إيجابية، مثل: الألم البطني الحاد ربما بعد تعرّض لرض ما، انخفاض الضغط الشرياني وانخفاض الهيماتوكريت، أو وجود سائل بالبطن عبر التصوير بالأمواج فوق الصوتية، أو وجود دم صريح ببزل الحبن. تمزق الورم ليس غير شائع بالورم الأرومي الكبدي، ويتطلب جراحة إسعافية؛ أمّا النزف الموضّع أو التالي لإجراء خزعة الكبد لا يصنّف (H_1). [18]

4-2-8-النقائل

في الورم الأرومي الكبدي تقريباً كلّ النقائل عند التشخيص تكون في الرئتين (M_{1p})، أمّا في سرطانة الخلية الكبدية فهي إلى العظام، والجهاز العصبي المركزي، ونقي العظم أو مناطق أخرى، والخزعة غير مطلوبة لتأكيد التشخيص. نقائل العقد اللمفاوية غير شائعة في الورم الأرومي الكبدي، وحتى عند ظهورها لا يوجد دليل على أنّها مرتبطة بالإنذار، وتصنف العقد البطنية (N_1) والبعيدة (N_2)، أيضاً قد تظهر ضخامة حميدة، لذلك لابدّ من إجراء خزعة عند الاشتباه. حالياً يتم إجراء الخزعة في العقد اللمفاوية الأكبر من (15) ملم عند مرضى الورم الأرومي الكبدي؛ أما في سرطانة الخلية الكبدية فالخزعة غير مطلوبة بسبب شيوع النقائل العقدية. [18]

4-3-تصنيف Children's Oncology Group (COG):

يتم التنصيف اعتماداً على وضع الورم عند الاستئصال الجراحي، ويصنّف من (I) إلى (IV) على الشكل الآتي:

- المرحلة I -تعرّف على أنّها استئصال كامل للورم مع حواف سليمة.
- المرحلة II -استئصال كامل عيانياً مع بقايا مجهرية.
  - أو تمزق الورم قبل أو خلال العمل الجراحي.
- المرحلة III -ورم غير قابل للاستئصال.
  - أو مستأصل بشكل غير كامل مع بقاء ورم عيانياً.
  - أو وجود عقد بطنية مصابة.
- المرحلة IV نقائل بعيدة بغض النظر عن الاستئصال الكامل. [27]

	North American Staging	European Staging SIOPEL/PRETEXT
	Postsurgical Staging	Presurgical Staging
Stage 1	No metastases; tumor completely resected	Tumor involves only one quadrant; three adjoining liver quadrants free of tumor
Stage 2	No metastases, tumor grossly resected with microscopic residual disease (i.e., positive margins, tumor rupture, or tumor spill at the time of surgery)	Tumor involves two adjoining quadrants; two adjoining quadrants are free of tumor
Stage 3	No distant metastases, tumor unresectable or resected with gross residual tumor, or positive nodes.	Tumor involves three adjoining quadrants or two nonadjoining quadrants; one quadrant or two nonadjoining quadrants are free of tumor
Stage 4	Distant metastases regardless of the extent of liver involvement.	Tumor involves all four quadrants; there is no quadrant free of tumor

PRETEXT, Pretreatment Imaging-Defined Staging Protocol; *SIOPEL*, International Society of Pediatric Oncology Epithelial Liver Group.

From Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier/Saunders; 2015.

الشكل (4-8): مقارنة التصنيف المرحلي بين نظامي PRETEXT وCOG. [16]

4-4-العوامل الانذارية:

عرّفت البيانات من (COG) و(SIOPEL) العديد من العوامل الإنذارية التي تؤثر على الإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي، تتضمن مرحلة (PRETEXT)، الاكتناف الوعائي، النقائل، مستوى ألفا فيتوبروتين، النمط النسيجي، عمر المريض، الاستجابة للعلاج الكيماوي، القابلية للاستئصال.

عوامل الإنذار الجيد:

- مرحلة (PRETEXT) منخفضة عند التشخيص (I، II،III).
- العمر أقل من سنة.
- النمط النسيجي جنيني نقي.

عوامل الإنذار السيئ:

- مرحلة (PRETEXT IV).
- الورم متعدد البؤر.
- اكتناف وعائي غير قابل للاستئصال.
- امتداد خارج الكبد.
- نقائل عند التشخيص.
- عقد لمفاوية مصابة بالجوار.
- تمزق الورم عند التشخيص.
- العمر فوق الـ(6) سنوات.
- نمط صغير الخلايا غير متمايز.
- مستوى ألفا فيتوبروتين أكثر من (1.2) مليون أو أقل من(100) نغ/مل
- حواف قطع مصابة.
- الورم غير مستأصل بشكل كامل. [32]

الفصل الخامس: العلاج

5-1-تمهيد:

يُعدُّ استئصال الورم بشكل الكامل هو العامل الأهم في الشفاء، لكن على الرغم من ذلك، فإنّ أفضل فرص الشفاء يمكن أن تتحقق بالمشاركة بين العلاجين الجراحي والكيماوي.

أكدّت التجارب والدراسات فائدة العلاج الكيماوي في علاج الورم الأرومي الكبدي، وفعاليته في تقليل حجم الورم وجعله قابلاً للاستئصال، وربما الأهم فعاليته في تقليل احتمال حدوث الورم النقيلي لاحقاً. [18]

5-2-استراتيجيات العلاج:

اعتمدت مجموعة دراسة الورم الأرومي الكبدي الأمريكيّة الشمالية (North American Cooperative Study Groups on Hepatoblastoma) منذ تأسيسها على إستراتيجية العلاج الكيماوي (Adjuvant chemotherapy) بعد محاولة الاستئصال الأولية لجميع مرضى الورم الأرومي الكبدي بغض النظر عن امتداد الورم داخل الكبد، أو خارجه، أو إصابة الأوعية؛ وعلى العكس من ذلك، في أوروبا اعتمدت دراسات (SIOPEL) على استخدام العلاج الكيماوي قبل الاستئصال (neo-adjuvant chemotherapy) لكل مرضى الورم الأرومي الكبدي. [18]

توجد اختلافات ملحوظة في إستراتيجيات العلاج وتصنيف مجموعات الخطر للمرضى المصابين بالورم الأرومي الكبدي بين المجموعات الدراسية حول العالم: ففي أميركا الشمالية، توصي دراسة (COG -AHEP 0731) بإجراء الاستئصال الجراحي بدايةً عند التشخيص لجميع مرضى أورام الكبد، ويجب أن يكون الاستئصال كاملاً مع هامش أمان على الأقل (1سم) في المرحلتين (I، II)؛ بينما المرحلتين (III،IV) أو بوجود غزو وعائي أو نقائل بعيدة، يجب أن يتلقى المريض العلاج الكيماوي (neo-adjuvant) قبل الخضوع للاستئصال.

تُحدد نتيجة الجراحة الأولية التصنيف المرحلي للورم الأرومي الكبدي حسب نظام (COG)، ويخضع جميع المرضى للعلاج الكيماوي (Adjuvant) بعد الاستئصال. الاستثناء الوحيد هو الورم الأرومي الكبدي مرحلة (I) مع نمط نسيجي جنيني نقي، لا يتلقى علاجاً كيماوياً بعد الاستئصال؛ حيث وُجِد أنّ نسبة الشفاء بلغت (100%) بالجراحة لوحدها. [34]

وهكذا قرّرت دراسة COG study AHEP 0731 أن تقلل شدة العلاج الكيماوي المطبّق عن طريق تقسيم المرضى إلى 4 مجموعات خطر على الشكل الآتي:

- **منخفض الخطر جداً**: مرحلة (I) حسب (COG)، مع نمط نسيجي جنيني نقي.
- **منخفض الخطر**: مرحلة II حسب (COG)، مع نمط غير الجنيني النقي، أو أي نمط نسيجي ماعدا صغير الخلايا غير المتمايز.
- **متوسط الخطر**: مرحلة (I أو II) حسب (COG) مع نمط صغير الخلايا غير المتمايز، أو مرحلة(III) مع أي نمط نسيجي.
- **عالي الخطر**: مرحلة(IV) حسب (COG)، أو أيّة مرحلة مع ألفا فيتوبروتين أقل من (100) نانوغرام/مل.

بالمقابل للدراسة الأمريكية، لم توصِ دراسات (SIOPEL) العالمية و(GPOH) الألمانية في أوروبا بإجراء الجراحة أولاً لمرضى الورم الأرومي الكبدي. هذه التوصيات مبنيّة على أنّ معدل الاستجابة للعلاج الكيماوي قبل الاستئصال (neo-adjuvant) يبلغ نحو (90%)، وإنّ هذا العلاج لا يجعل الأورام أصغر حجماً وأكثر صلابة فحسب، إنما يقوم بدور هام بالقضاء على البقايا الورمية المجهرية، كذلك له دور في جعل الاستئصال أكثر أماناً وسهولة. [34]

لاحظت الدراسات الألمانية لـ (GPOH) أنَّ جراحة استئصال الورم وحدها قد تحفّز على تجدد الخلايا الكبد، وبدورها تعزز نمو الورم المتبقي والنقائل ما لم تعالج مسبقاً بالعلاج الكيماوي؛ لذلك توصي (GPOH) و(SIOPEL) بالعلاج الكيماوي لجميع مرضى الورم الأرومي الكبدي قبل الجراحة وقسمت المرضى إلى مجموعتي خطر:

- **عادية الخطر**: مرحلة (I) أو (II) أو (III) بدون مركّبات أخرى حسب (PRETEXT)، وألفا فيتوبروتين أكثر من (100) نانوغرام/مل
- **عالي الخطر**: مرحلة (IV)، أو مرحلة (I) أو (II) أو (III) مع مركبات أخرى حسب (PRETEXT)، أو مهما كانت المرحلة مع ألفا فيتوبروتين أقل من(100) نانوغرام/مل. [34]

عدّت مجموعة الدراسة اليابانية لأورام الكبد لدى الأطفال (JPLT)، الأورام المصنّفة مرحلة (I) حسب (PRETEXT) بدون معايير أخرى، قابلة للاستئصال فوراً، ثم تُتبع بعلاج كيماوي(adjuvant) بعد الاستئصال؛ أمّا ما هو خلاف ذلك فيعالج بـ (2-3) حلقات علاج كيماوي(neo-adjuvant) حسب امتداد الورم والاستجابة للعلاج. ولكن لم تقم المجموعة اليابانية بتقسم المرضى إلى مجموعات خطر. [34]

5-3-العلاج الكيماوي:

توضّح التجارب أنّ معظم مرضى الورم الأرومي الكبدي يستجيبون بشكل جيد على العلاج الكيماوي، وأنّ السيسبلاتين (CDDP) هو العامل أكثر فعالية في مختلف الخطط العلاجية. [34] بناء على تجاربهم الخاصة، وضعت كل مجموعة دراسة الإستراتيجية العلاجية الخاصة بها.

5-3-1-مجموعة COG:

- **المرضى منخفضو الخطورة جداً:** يُجرى الاستئصال الكامل ولا يتبع بأي علاج كيماوي.
- **المرضى منخفضو الخطورة:** يتلقون حلقتي علاج (C5V) **السيسبلاتين (CDDP)** 100 ملغ/م^2 **،5-فلوروبوراسيل(5-Fluorouracil)** 600 ملغ/م^2، **ڤينكرستين(Vincristine)** 1.5 ملغ/م^2 بعد الاستئصال الجراحي.
- **المرضى متوسطو الخطورة:** يتلقون 2-4 حلقات (neo-adjuvant) من (C5V) بالإضافة إلى **دوكسوروبيسين(Doxorubicin)** 30 ملغ/م^2 (C5VD) ثم حلقتين أيضاً بعد الاستئصال أو زرع الكبد.
- **المرضى مرتفعو الخطورة:** يعالجون بداية بالنافذة العلاجية، وهي حلقتان **ڤينكرستين (Vincristine)** 1.5 ملغ/م^2 + **إيرينوتيكان (Irinotecan)** 50 ملغ/م^2، ثم بعد الاستجابة يُتبَع بـ (6) أشواط من (C5VD) مع كورس واحد **ڤينكرستين** و**إيرينوتيكان** بين كل شوطين؛ بينما عند عدم الاستجابة على النافذة العلاجية يعطى فقط (6) أشواط من (C5VD)، ويؤخذ الاستئصال أو زرع الكبد بعين الاعتبار لدى هؤلاء المرضى بعد الشوط السادس. [34]

SIOPEL-2-3-5:

اعتمد العلاج الكيماوي لمرضى الخطورة العادية (NR) في دراسة (SIOPEL-1)، على **السيسبلاتين** مع **الدوكسوروبيسين** فيما يسمى بنظام (PLADO)، والذي يتم إعطاؤه كل (21) يوماً حتى إجمالي أربع دورات قبل الجراحة تليها دورتان أُخريان بعد الجراحة؛ أما في دراسة (SIOPEL-2)، فيتلقى المرضى أربع دورات من **السيسبلاتين** وحده قبل الجراحة ودورتين إضافيتين بعد الجراحة.[35]

تتكون خطة علاج المرضى ذوي الخطورة المرتفعة (HR) في دراسة (SIOPEL-2)، من **الكاربوبلاتين** (**Carboplatin**) و**الدوكسوروبيسين** (**Doxorubicin**) بالتناوب مع **السيسبلاتين** (**CDDP**) والذي عُرف لاحقًا باسم (Super PLADO)، على شكل سبع دورات (كل 15 يوماً) قبل الجراحة، وثلاث دورات بعدها.[36]

في دراسة (SIOPEL -3) على المرضى ذوي الخطورة العادية (NR)، تم تقسيم مجموعة من المرضى بشكل عشوائي لتطبيق خطة السيسبلاتين وحده، وخطة **السيسبلاتين** مع **الدوكسوروبسين** (PLADO) ذلك بعد جرعة أوليّة من السيسبلاتين، كان معدل الاستئصال الكامل (95%) في المجموعة التي طبّقت **السيسبلاتين** وحده، و(93%) في المجموعة التي طبّقت (PLADO). وأظهرت دراسة (SIOPEL-4) أنّ معدل البقيا بدون أحداث لمدة 3 سنوات، ومعدل البقيا الإجمالي (83%)، (95%) على التوالي في مجموعة **السيسبلاتين** وحده، و(85%)، (93%) على التوالي في مجموعة (PLADO). وبمقارنة النتائج فإن تطبيق **السيسبلاتين** وحده حقق نتائج مماثلة لتطبيق **السيسبلاتين** مع **الدوكسوروبيسين** مما يشير لإمكانية حذف **الدوكسوروبيسين** بأمان في مرضى الورم الأرومي الكبدي عادي الخطر؛ أمّا المرضى ذوو الخطورة العالية (HR) فيتم تطبيق العلاج الكيماوي بـ (10) أشواط من **السيسبلاتين والدوكسوروبسين والكاربوبلاتين** على شكل (7) أشواط قبل الاستئصال، و(3) أشواط بعده (Super PLADO).[37]وتمّت دراسة إمكانية تقليل السميّة المرتبطة بالعلاج الكيماوي بتطبيق ثيوسلفات الصوديوم (STS) ودراسة تأثيره في تقليل السمية الأذنية للسيسبلاتين، وهذا ما تم استكماله في خطة (SIOPEL-6)؛ [36] حيث تقوم دراسة (SIOPEL-6) على الخطة العلاجية نفسها المتبعة في (SIOPEL-3) للمرضى ذوي الخطورة العادية (NR) بتطبيق (6) حلقات **سيسبلاتين** وحده بجرعة (80)ملغ/م^2، لكن تمّت إضافة **ثيوسلفات الصوديوم** (**STS**) إلى مجموعة من المرضى بشكل عشوائي، ثم تمّ تقييم فعالية هذا المركب في الحد من فقدان السمع المحدث **بالسيسبلاتين**، بالإضافة لمراقبة دوره في تحسين الاستجابة على **السيسبلاتين**؛ أما المرضى ذوو الخطورة العالية (HR) فتستخدم هذه المجموعة الخطة العلاجية (SIOPEL-3) **بالسيسبلاتين** 80 ملغ/م^2 + **كاربوبلاتين** 500 ملغ/م^2 + **دوكسوروبيسين** 30 ملغ/م^2 لـ (10) حلقات (7 Neo-Adjuvant و 3 Adjuvant).[37]

GPOH-3-3-5:

اعتمدت (GPOH) في المرضى ذوي الخطورة العادية (NR) على المشاركة بين **السيسبلاتين (CDDP)** 100 ملغ/م^2 **والدوكسوروبيسين (Doxorubicin)** 60 ملغ/م^2 لـ (4) حلقات؛ أما للمرضى ذوي الخطورة العالية (HR) فتم تطبيق نفس خطة (SIOPEL-3).

أظهرت تجارب (GPOH) عند المرضى ذوي الخطورة العالية (HR) أنّ تطبيق جرعة عالية من **الكاربوبلاتين (Carboplatin)** و**الايتوبسيد(Etoposide-VP$_{16}$)** مع زرع ذاتي للخلايا الجذعية الدموية، له نتائج متساوية مع (SIOPEL-4)، لكنها ليست أفضل من تطبيق الجرعة التقليدية السيسبلاتين. [34]

JPLT-4-3-5:

عالجت(JPLT) المرضى المصنّفين (PRETEXT I) بدون وجود مركبات أخرى من PRETEXT بعد الاستئصال بـ (4) أشواط علاج كيماوي (Adjuvant) من **السيسبلاتين (CDDP)** 40 ملغ/م^2 + **بيراروبيسين (Pirarubicin)** 15 ملغ/م^2؛ بينما الحالات (PRETEXT II) تتلقى شوطين كالسابق على أنّها (Neo-Adjuvant)، لكن بضعف الجرعة قبل الاستئصال؛ أمّا (PRETEXT II,IV) أو بوجود مركبات PRETEXT أخرى، فتُعالج كالسابق لكن بـ (3) أشواط (Neo-Adjuvant).

بحال عدم حصول استجابة تُقلب الخطة إلى مشاركة **إيفوسفاميد (Ifosfamide)** (3) غ/م^2، **كاربوبلاتين(Carboplatin)** 400 ملغ/م^2، **بيراروبيسين(Pirarubicin)** 30 ملغ/م^2، **الايتوبسيد(Etoposide-VP$_{16}$)** 100 ملغ/م^2 لتحقيق القابلية للاستئصال.

بعد الاستئصال، يعطى العلاج الكيماوي لشوطين آخرين (Adjuvant)، وإنّ المرضى مع نمط نسيجي صغير الخلايا غير متمايز و/أو وجود نقائل يعالجون بجرعة عالية من **الايتوبسيد(Etoposide-VP$_{16}$)** 200 ملغ/م^2 و**الكاربوبلاتين (Carboplatin)** 400 ملغ/م^2، **ميلفلان(Melphalan)** 90 ملغ/م^2. [34]

Study group	Patient/SR group	Chemotherapy	Comment/study
COG	Very low risk	None	Study AHEP-0731
	Low risk	Adj. CDDP–5-FU–VCR × 2	
	Intermediate risk	Neoadj. CDDP–5FU–VCR –Doxo × 4-6 Adj. CDDP–5FU–VCR –Doxo × 2	
	High risk	Neoadj. VCR–Irinot. × 2 (window) + CDDP–5FU–VCR–Doxo × 6 + If response to window: + VCR–Irino × 2	
SIOPEL	Standard risk	Neoadj. CDDP × 4 Adj. CDDP × 2 Randomized ± STS	Study SIOPEL-6
	High risk	Neoadj. CDDP × 4 alternating with Carbo/Doxo × 3 Adj. Carbo/Doxo × 2 alternating with CDDP × 1	Interim phase recommendation (from SIOPEL-3 HR)
GPOH	Standard risk	Neoadj. CDDP–Doxo × 2-3 Adj. CDDP–Doxo × 1	Interim phase recommendation
	High risk	Neoadj. CDDP × 4 alternating with Carbo/Doxo × 3 Adj. Carbo/Doxo × 2 alternating with CDDP × 1	Interim phase recommendation (from SIOPEL-3 HR)
JPLT	PRETEXT I	Adj. CDDP/Pira × 4 (50% dose)	Study JPLT-2 (1999-2008)
	Pretext II	Neoadj. CDDP/Pira × 2 Adj. CDDP/Pira × 4 (50% dose)	
	PRETEXT III/IV, All V+, P+, E+, H+	Neoadj. CDDP/Pira × 3-4 or CDDP/Pira × 2 + Ifo/Carbo/Pira/Eto × 1-2 Adj. CDDP/Pira × 2 or Ifo/Carbo/Pira/Eto × 2	
	All PRETEXT M+	Adj additional high-dose Eto/Carbo/melphalan	

Carbo, carboplatin; CDDP, cisplatin; COG, Children's Oncology Group; Doxo, doxorubicin; Eto, etoposide; 5-FU, 5-fluorouracil; GPOH, German Society for Pediatric Oncology; Ifo, ifosfamide; Irinot,irinotecan; Pira, pirarubicin; SIOPEL, Société Internationale Oncologie Pédiatrique/International Society for Pediatric Oncology—Epithelial Liver Tumors; STS, sodium-thiosulfate; VCR, vincristine.

From von Schweinitz D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment. InSeminars in pediatric surgery 2012 Feb 1 (Vol. 21, No. 1, pp. 21-30). WB Saunders

الشكل (5–1) مقارنة بين الاستراتيجيات العلاجية. [34]

لاتزال هناك دراسات في مرحلة البحث ولم تدخل مجال الممارسة السريرية، تُظهر فعالية لكل من توبوتيكان (Topotecan) وباسليتاكسيل (Paclitaxel) ضد الخلايا الورمية للورم الأرومي الكبدي. وهناك دراسات حول بعض الأدوية التي تساعد في تقليل المقاومة على الأدوية الكيماوية، مثل: الفيراباميل و N–استيل سيستئين، لكنها لم تدخل حيز الممارسة السريرية. [34]

5–4–الاستئصال الجراحي:

يبقى الاستئصال الجراحي الكامل للورم الأرومي الكبدي هو حجر الأساس في تحقيق الشفاء، وتشير الأدلة إلى أنّ هوامش الاستئصال التي تبلغ بضعة ميليمترات فقط بعد الاستجابة للعلاج الكيماوي قبل الجراحة، كافية، وإنّ الورم المجهري المتبقي في هذه الحالات لا يستدعي بالضرورة إعادة الاستئصال وإنما يُكتفى بتطبيق العلاج الكيماوي المتمم. ومع هذه النتائج أصبحت الأورام ذات التوضع المركزي أو (PRETEXT III,IV) قابلة للاستئصال وحققت نتائج ممتازة، لكن لسوء الحظ إنّ فقط (10%) من مرضى مرحلة (PRETEXT IV) كانت قابلة للاستئصال رغم العلاج الكيماوي قبل الاستئصال (Neo–Adjuvant) وهنا لابدّ من أخذ زرع الكبد بعين الاعتبار. [34]

5-5-زرع الكبد:

أظهرت التجارب الحديثة أنّ عملية زرع الكبد تُعدُّ خياراً علاجياً جيداً لعلاج الورم الأرومي الكبدي غير القابل للاستئصال، وهذا بدوره يتيح فرصة الشفاء لغالبية المرضى.

في الآونة الأخيرة، طوّرت مجموعات (COG) و (SIOPEL) و (GPOH) مبادئ مشتركة لزرع الكبد عند مرضى الورم الأرومي الكبدي. وحددت الاستطبابات على الشكل الآتي:

- الورم الأرومي الكبدي متعدد البؤر في القطاعات الكبدية الأربع، مرحلة (PRETEXT IV)؛ ذلك لأن تحقيق استئصال كامل للامتداد الورمي داخل الكبد عن طريق العلاج الكيماوي أمر غير موثوق الحصول، كما أنّ معدّلات النكس بعد الجراحة كانت عالية.
- المرضى المصنفون (PRETEXT IV) وورم وحيد البؤرة.
- الورم الأرومي الكبدي مع إصابة الوريد الباب خصوصاً عند إصابة كلا الفرعين، حيث من المحتمل استمرار وجود بقايا ورمية مجهرية بعد العلاج الكيماوي قبل الاستئصال (Neo-Adjuvant).
- إصابة الأوردة الكبدية الثلاثة.

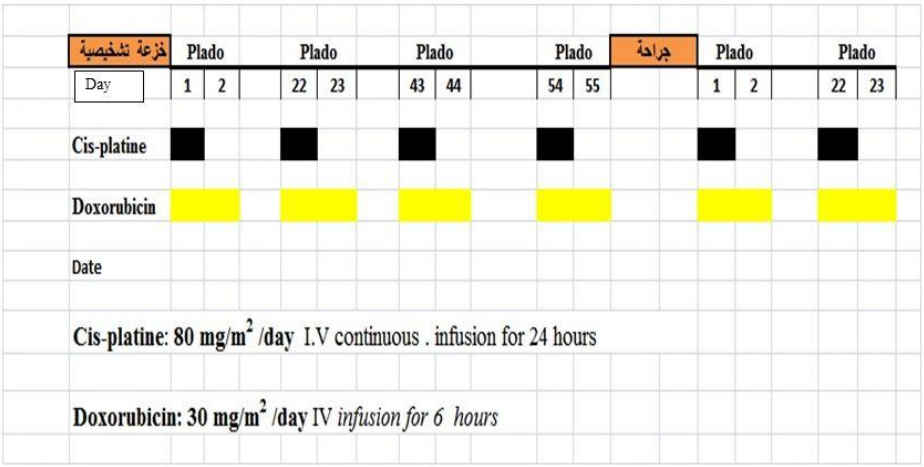
لم يتم إجراء دراسات مقارنة بين نتائج زرع الكبد وبين الاستئصال التقليدي. قد يكون الورم المتبقي أو الناكس استطباباً لإجراء زرع الكبد لكن في هذه الحالة تكون النتائج أقل جودة من حالة زرع الكبد في الجراحة الأولى. لايزال خيار إجراء زرع كبد عند مرضى الورم الأرومي الكبدي مع نقائل رئوية مثار جدل ونقاش، لكن تم تحقيق نتائج مقبولة، حيث تم استئصال العقد الرئوية بالكامل بالعلاج الكيماوي وتم التحقق بالـ (MSCT)، لكن قد يكون معدل نكس هذه النقائل أكبر من المتوقع؛ لذلك لابد من إعطاء العلاج الكيماوي (Neo-Adjuvant) بعد زرع الكبد لمرضى النقائل الرئوية، لكن لاتزال الدراسات غير كافية حول هذه الموضوع. [34]

5-6-النظام العلاجي المتبع في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق:

يتم اعتماد سياسة مجموعة (SIOPEL) في علاج الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي، ويتم استخدام إستراتيجية (SIOPEL-3) على الشكل الآتي:

المجموعة عادية الخطر(NR):

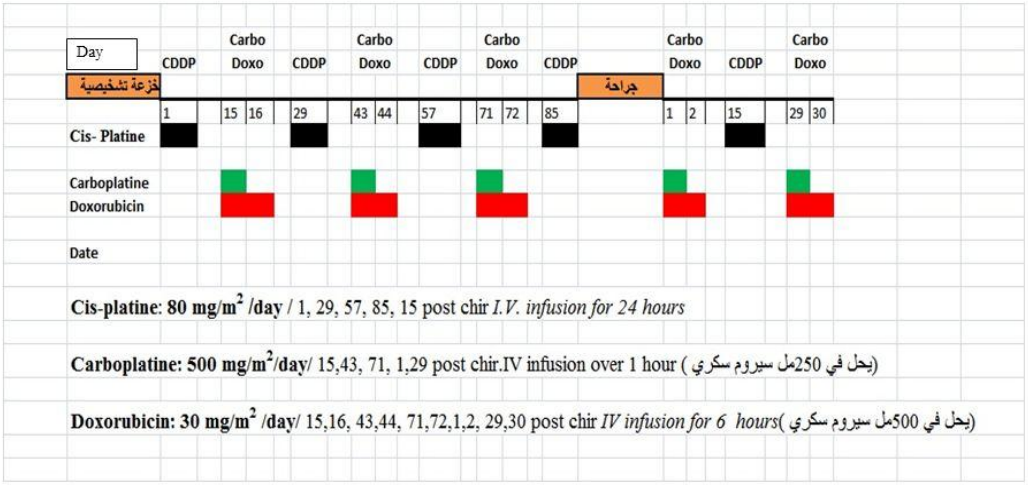
مجموعة عادية الخطورة: بروتوكول SIOPEL3



الشكل (5-2): خطة SIOPEL-3 NR لعلاج الورم الأرومي الكبدي

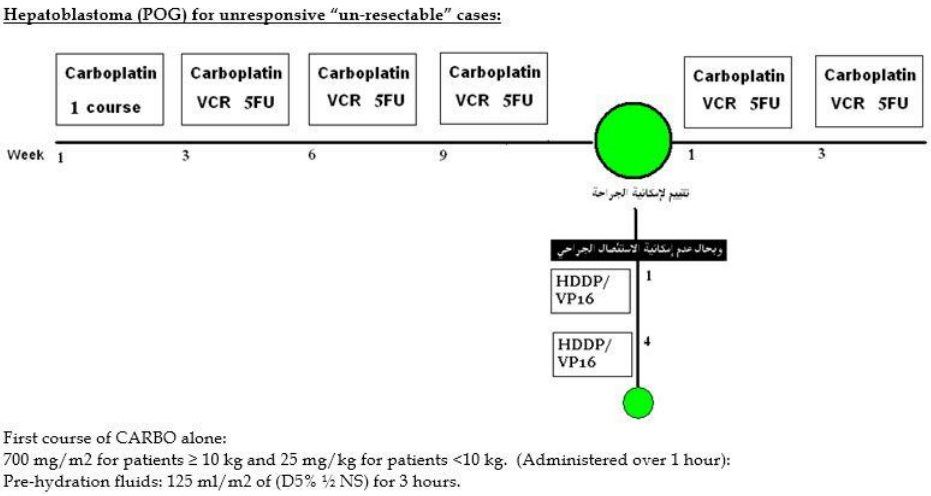
أما المجموعة عالية الخطر(HR):

مجموعة عالية الخطورة: بروتوكول SIOPEL3 :



الشكل (5-3): خطة SIOPEL-3 HR لعلاج الورم الأرومي الكبدي

في الحالات غير المستجيبة للعلاج وغير القابلة للاستئصال يتم تطبيق خطة POG: وتتكون من **الكاربوبلاتين**(Carboplatin)، **ڤينكرستين** (Vincristine)، 5-**فلوروراسيل** (5-Fluorouracil)، يليها **سيسبلاتين** (CDDP) بجرعة عالية مع **الايتوبسيد**($Etoposide-VP_{16}$). [38]



الشكل (5-4): خطة POG لعلاج الورم الأرومي الكبدي

الفصل السادس: الدراسات المرجعية:

6-1-دراسة مشفى شيزوكو، اليابان، دراسة سريرية وصفية تحليلية قام بها الباحث هيرواكي فوكوزاوا وزملاؤه عام (2018) بعنوان:

Can we predict the prognosis of resectable Hepatoblastoma from serum alpha-fetoprotein response during preoperative chemotherapy?

هل نستطيع التنبؤ بإنذار الورم الأرومي الكبدي القابل للاستئصال من خلال انخفاض المستوى المصلي لألفا فيتوبروتين خلال فترة العلاج الكيماوي قبل الجراحة؟ [38]

كان الهدف دراسة علاقة انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق العلاج الكيماوي قبل الاستئصال الجراحي بإنذار الورم الأرومي الكبدي. أُختير **(14) طفلاً** مشخّصاً بالورم الأرومي الكبدي في الفترة الزمنية الممتدة من (1991م) إلى (2011م). قُسّم الأطفال إلى مجموعتين: مجموعة (A) ضمّت المرضى الذين لم يحدث لديهم النكس، ومجموعة (B) ضمّت الأطفال الذين حدث لديهم النكس. شملت متغيرات الدراسة قيم ألفا فيتوبروتين قبل وبعد الانتهاء من العلاج الكيماوي. عُرضت خصائص الدراسة في الجدول (6-1)

الجدول (6-1): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة فوكوزاوا.

		المجموعة A	المجموعة B
الجنس	ذكور	7	3
	إناث	3	1
PRETEXT	I	1	0
	II	5	2
	III	1	1
	IV	3	1
	M_{1p}	–	1
النسبة المئوية لتراجع حجم الورم بعد شوطين من العلاج الكيماوي		%40	%58
عدد حلقات العلاج الكيماوي قبل الجراحة (JPLT91B1/CITA)		3	3.5
متوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص		240000	375000
نسبة انخفاض ألفا فيتوبروتين بعد حلقة من العلاج الكيماوي		%7.28	%17.5
نسبة انخفاض ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من (Preoperative)		%1.42	%7.55

CITA+JPLT91B1: CDDP+Tetrahydropyranyl(THP)+adriamycin الفرق بينهما بطريقة التسريب.

- أظهرت النتيجة الأولية للدراسة تراجع متوسط ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من حلقة من العلاج الكيماوي إلى **7.28%** من القيمة البدئية عند التشخيص (1.2%-36.8%) في المجموعة A؛ أما في المجموعة B فقد تراجَع إلى **17%** (12%-20%) من القيمة البدئية ($p < 0.05$). تراجَع متوسط ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي إلى **1.42%** من القيمة البدئية (0.07%-8.5%) في المجموعة A؛ أما في المجموعة B فقد تراجَع إلى **7.55%** (3.4%-12.4%) من القيمة البدئية ($p < 0.02$).
- **ثمانية** من الأطفال الذين تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأكثر من 1 log** بعد انتهاء الشوط الأول من العلاج الكيماوي، أكملوا الخطة العلاجية كاملةً **دون نكس**؛ بينما **حدث النكس** عند **أربعة أطفال** من بين **الستة** الآخرين الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من log1** .
- **سبعة** من الأطفال الذين تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأكثر من 2 log** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي (Preoperative) أكملوا الخطة العلاجية كاملة **دون نكس**، بينما **حدث النكس** عند **أربعة أطفال** من بين **السبعة** الآخرين الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من 2 log.**

- أثبتت الدراسة أنّ الانخفاض المعتبر والباكر في قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي يقدم مؤشراً قوياً للبقيا؛ حيث ترافق مع نسبة عالية للشفاء، أمّا المرضى الذين لم يحدث لديهم تراجع واضح في مستوى ألفا فيتوبروتين بعد أوّل حلقة من العلاج الكيماوي فلديهم خطر أعلى للنكس؛ **حيث تشير بيانات دراسة فوكوزاوا إلى أنّ قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص كانت أعلى ونسبة انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين كانت أقل في المجموعة B (الذين حدث لديهم نكس)، مقارنةً مع المجموعة A (الذين لم يحدث لديهم نكس).**

6-2-دراسة مشفى سانت جود، الولايات المتحدة الأمريكية، دراسة سريرية وصفية تحليلية قامت بها الباحثة روزا نوين وزملاؤها عام (2017) بعنوان:

Rapid decrease of serum alpha fetoprotein and tumor volume predicts outcome in children with hepatoblastoma treated with neoadjuvant chemotherapy

يتنبأ الانخفاض السريع في قيم ألفا فيتوبروتين المصلية وحجم الورم بالنتائج عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي والخاضعين للعلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي. [39]

كان الهدف من هذه الدراسة دراسة الانخفاض السريع في قيم ألفا فيتوبروتين المصلية وحجم الورم خلال علاج الورم الأرومي الكبد غير القابل للاستئصال الجراحي عند التشخيص. أُختير **(34) طفلاً** مشخّصاً بالورم الأرومي الكبدي غير القابل للاستئصال الجراحي في الفترة الزمنية الممتدة من (1991) إلى (2013). شملت متغيرات الدراسة تغير قيم ألفا فيتوبروتين وتغير حجم الورم، عُرضت خصائص الدراسة في الجدول (6-2).

الجدول (6-2): الخصائص العامة للمشاركين في دراسة روزا نوين.

			النسبة المئوية	العدد
الجنس		ذكور	74	25
		إناث	26	9
COG Stage		III	44	19
		IV	56	15
البقيا		شفاء	79	27
		وفاة	21	7
ورم متعدد البؤر		نعم	29	10
		لا	71	24
التشريح المرضي		ميزانشيمي	26	9
		جنيني	21	7
		مضغي	6	2
		مختلط ظهاري	32	11
		صغير الخلايا	15	5
العلاج الكيماوي	POG	CDDP/VCR/5-FU	56	19
		CBDP/VCR/5-FU	18	6
		CDDP/DOXO	18	6
		CDDP/CBPD/DOXO	6	2
		CDDP/EPI	2	1
العلاج حسب البروتوكول		نعم	32	11
		لا	68	23

Carboplatin:CBDP Epirubicin:EPI

- أظهرت النتيجة الأولية للدراسة حدوث انخفاض في متوسط قيم ألفا فيتوبروتين **من (281570) نغ/مل** (80-2699400 نغ/مل) **إلى (7862) نغ/مل** (55-279000 نغ/مل) بعد حلقتي علاج كيماوي و**إلى (1748) نغ/مل** (10-164000 نغ/مل) قبل الاستئصال الجراحي.
- المرضى الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين بعد حلقتي علاج كيماوي **لأكثر من (90%)** وعددهم **(24) مريضاً بنسبة (71%)**، كان لديهم معدل **EFS** و**OS**، **(92%)** و **(96%)** على التوالي، وهذا أعلى من أولئك الذين حصل لديهم انخفاض في قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من (90%)** حيث كان معدل **EFS** و**OS**، **(43%)** و**(50%)**على التوالي.

- أثبتت الدراسة أنّ الأطفال الذين تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين بعد شوطين من العلاج الكيماوي **لأكثر من (90%) ما يعادل أكثر من (1 log)**، لديهم معدل EFS وOS أعلى وأفضل من الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لأقل من (90%).
- تراجَع حجم الورم بعد تطبيق شوطين من العلاج الكيماوي من (481) ملم إلى (268) ملم مما ترافق مع معدل (OS) أعلى.
- لم يتأثر معدّل (OS) مع التغيرات في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، وبعد العمل الجراحي، وبعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي.

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهداف البحث والتصميم والمواد والطرائق:

1-1- خلفية البحث:

يعدُّ الورم الأرومي الكبدي أشيع خباثات الكبد عند الأطفال، ويعتبر ألفا فيتوبروتين المشعر الورمي الأساسي في التشخيص والمتابعة والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي.

1-2- تساؤلات البحث:

- ما العلاقة بين قيم (ألفا فيتوبروتين) عند التشخيص وخلال مراحل العلاج، والاستجابة للعلاج والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي؟
- هل توجد علاقة بين قيم (ألفا فيتوبروتين) عند التشخيص وخلال مراحل العلاج، ومعدل الفترة الخالية من الأحداث Event Free Survival(EFS) والبقيا الكلية Overall Survival (OS) عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي؟

1-3-هدف البحث:

دراسة العلاقة بين المستوى المصلي لألفا فيتوبروتين والاستجابة للعلاج والانذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي

1-4-منهج البحث وأدواته:

1-4-1-تصميم الدراسة: دراسة رقابية تحليلية حشدية.

1-4-2-عينة الدراسة:

تمّت دراسة حالة 48 طفلاً مصاباً بالورم الأرومي الكبدي من المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق والمحققين لمعايير القبول في الدراسة وذلك في الفترة الممتدة بين(2008/1/1) و (2018/1/1) وكانت معايير القبول والاستبعاد كما يأتي:

- **معايير القبول:**

الأطفال المقبولون في شعبة أمراض الدم والأورام المشخص لهم الورم الأرومي الكبدي والملتزمون بالخطة العلاجية والمتابعة الدورية.

- **معايير الاستبعاد:**

الحالات المنقطعة وغير الملتزمة بالمتابعة.

1-4-3-متغيرات الدراسة:

- العمر عند التشخيص.
- الجنس.
- النتائج المخبرية.
- التصنيف المرحلي حسب (PRETEXT).
- نتيجة الخزعة (المغلقة عن طريق FNA، المفتوحة عن طريق الجراحة)
- قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص، بعد حلقتين من العلاج الكيماوي، بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، بعد الاستئصال الجراحي، بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي).
- انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين (النسبة المئوية المتبقية، الانخفاض اللوغاريتمي).
- العلاج (عادي الخطورة SIOPEL-3 NR، عالي الخطورة SIOPEL-3 HR)
- تراجع حجم الورم البدئي (نسبة مئوية).
- الاستجابة (شفاء، وفاة، نكس، عدم استجابة).
- زمن حدوث الوفاة.
- سبب الوفاة.
- البقيا الكلية Overall Survival (OS)
- الفترة الخالية من الأحداث Event Free Survival (EFS).

1-5-الطرائق والمواد:

أُجريت دراسة رقابية تحليلية حشدية شملت (48) طفلاً مصاباً بالورم الأرومي الكبدي، ممن حققوا معايير القبول من الأطفال المقبولين في شعبة أمراض الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

أجريت التحاليل المخبرية لجميع مرضى الدراسة من تعداد الكريات البيضاء، والصفيحات، والخضاب، وخمائر الكبد، واللاكتات نازعة الهيدروجيناز(LDH)، وحُسِبَ المتوسط والانحراف المعياري لكل قيمة على حدة.

تم تحويل وحدة قيم ألفا فيتوبروتين من وحدة دولية/مل إلى نانوغرام/مل لسهولة المقارنة مع الدراسات العالمية وذلك حسب المعادلة (1ng/ml = 0.83 iu/ml). ودُرِست القيم المصلية لألفا فيتوبروتين عند التشخيص، حيث حُسِبَ المتوسط والانحراف المعياري، وقُسّمت الحالات وفقاً لقيم ألفا فيتوبروتين إلى أقل من (100 نغ/مل)، وبين (100 نغ/مل) و(1200000 نغ/مل)، وأكثر من (1200000 نغ/مل). كما دُرِست قيم (ألفا فيتوبروتين) في كل مرحلة من مراحل العلاج، حيث حُسَب المتوسط والانحراف المعياري، والنسبة المئوية لانخفاضها، والانخفاض اللوغاريتمي لقيم (ألفا فيتوبروتين) وذلك بعد حلقتين من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)، وبعد الانتهاء من خطة العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)، وبعد الاستئصال الجراحي، وبعد الانتهاء من خطة العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative)، ثم تمّت المقارنة بين هذه المتغيرات عند الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات، والذين لم تحدث لديهم الاختلاطات، وبين الأطفال الذين توفوا والذين لم تحدث لديهم الوفاة.

خضع جميع مرضى الدراسة للتصوير الشعاعي بواسطة الطبقي المحوري المحوسب لتحديد موضع الورم البدئي ووجود النقائل، وعليه اعتمدَت معايير(PRETEXT) في التصنيف المرحلي للورم الأرومي الكبدي التي عَرَّفت **المرحلة (I)** بإصابة مقطع واحد مع (3) مقاطع متجاورة سليمة، و**المرحلة (II)** بوجود مقطعين متجاورين سليمين، و**المرحلة (III)** بوجود مقطع واحد سليم أو مقطعين سليمين غير متجاورين، و**المرحلة (IV)** بإصابة المقاطع الأربعة. كما اعتُمِدت معايير (PRETEXT) في تصنيف امتداد الورم الأرومي الكبدي التي عَرَّفت امتداد الورم الأرومي الكبدي إلى الوريد الأجوف السفلي والأوردة الكبدية بـ **(V_1)** بإصابة وريد كبدي واحد، و**(V_2)** بإصابة وريدين كبديين و**(V_3)** بإصابة الأوردة الكبدية الثلاثة أو إصابة الوريد الأجوف السفلي. كما عُرِّف

امتداد الورم الأرومي الكبدي إلى وريد الباب بـ **(P_1)** بإصابة فرع واحد من وريد الباب، و**(P_2)** بإصابة فرعين من وريد الباب، أو جذع وريد الباب. عُرِّف امتداد الورم الأرومي الكبدي إلى الجوار دون انتقالات بعيدة بـ **(E)**، والانتقالات البعيدة بـ **(M)**.

خضع جميع المرضى للبروتوكول العلاجي المتّبع في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق الذي يعتمد على توصيات المجموعة الدولية لإستراتيجية أورام الكبد عند الأطفال (The International Children's Liver Tumor Strategy Group) (SIOPEL) وإستراتيجيتها الثالثة (SIOPEL-3)؛ حيث تُقرَر الخطة العلاجية اعتماداً على توضّع الورم وقيم ألفا فيتوبروتين. ويعتَبر الأطفال المصابون **ذوو خطورة عاديّة** (Normal Risk-NR) في أورام المرحلة (I) أو المرحلة (II) أو المرحلة (III)، دون امتداد خارج الكبد ودون وجود نقائل بعيدة؛ بينما يعتَبر الأطفال المصابون **ذوو خطورة عالية** (High Risk-HR) في أورام المرحلة (IV) أو أي مرحلة مع مركبات أخرى (E) أو(P) أو(V)، أو وجود انتقالات بعيدة (M)، أو قيمة ألفا فيتوبروتين أقل من (100) نانوغرام/مل. وحسب التصنيف السابق يتم تطبيق الخطة العلاجية المناسبة لكل مريض.

تشمل **خطة SIOPEL-3 NR** تطبيق (4) حلقات من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)، واستكمال حلقتين من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative). تتضمن حلقات العلاج الكيماوي كل مما يأتي:

سيسبلاتين (CDDP) بجرعة (80) ملغ/م^2 في الأيام (1 و22 و43 و54) قبل الاستئصال، والأيام (1 و22) بعده، **ودوكسوروبيسين (Doxorubicin)** بجرعة (30) ملغ/م^2 في الأيام (1،2 و22،23 و43،44 و54،55) قبل الاستئصال، والأيام (1،2 و22،23) بعده.

تشمل **خطة SIOPEL-3 HR** تطبيق (7) حلقات من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)، واستكمال ثلاث حلقات من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative). تتضمن حلقات العلاج الكيماوي كل مما يأتي:

سيسبلاتين (CDDP) بجرعة (80) ملغ/م^2 في الأيام (1 و29 و57 و85) قبل الاستئصال، واليوم (15) بعده، **وكاربوبلاتين (Carboplatin)** بجرعة (500) ملغ/م^2 في الأيام (15 و43 و71) قبل الاستئصال، والأيام (1 و29) بعده، **ودوكسوروبيسين (Doxorubicin)** بجرعة (30) ملغ/م^2 في الأيام (15،16 و43،44 و71،72) قبل الاستئصال، والأيام (1،2 و29،30) بعده.

عُرّف الورم الأرومي الكبدي **المستجيب** بتراجع حجم الورم وتراجع المشعرات الورمية إلى حدودها الدنيا، وعُرّف الورم الأرومي الكبدي **الناكس** بعودة ظهور المرض بعد تحقيق استجابة كاملة أو جزئية؛ أما الورم الأرومي الكبدي **غير المستجيب** يعرف بعدم حدوث استجابة أو استجابة ضئيلة بعد عدّة أشهر من العلاج.

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

1-6-التحليل الإحصائي:

وصلنا إلى التحليل الإحصائي المطلوب على مرحلتين:

• **الأولى _ جمع البيانات:** حيث أدرجت استمارات ورقية في سجلات المرضى، ثم تمّت تعبئة المتغيرات وإدخال البيانات إلى الحاسوب على شكل جدول إلكتروني (Excel spreadsheet).

• **والثانية _ مرحلة المعالجة الإحصائية:** لُخّصت الخصائص العامة ومخرجات الدراسة باستخدام الأعداد الإجمالية والنسب المئوية للمتغيرات الاسمية والفئوية، إضافة إلى المتوسط والانحراف المعياري للمتغيرات العددية. تمّ التوصل إلى التحليل الإحصائي المطلوب باستخدام برنامج (SPSS v.25) لتطبيق جميع الاختبارات الإحصائية عند مستوى ثقة (α=0.05). تم تطبيق عدة اختبارات فروق إحصائية لاختبار فرضيات البحث وفقاً لنوع المتغير المدروس ونوع المقارنة المطلوبة، منها اختبار (Shapiro-Wilk) لتقويم طبيعية التوزع، واختبار(Chi-Square) لتقويم الاختلاف في المتغيرات الاسمية، كعدد الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لأكثر من (log1) و(log 2)، واختبار(Mann-Whitney) لتقويم وجود اختلاف إحصائي في متوسط قيم ألفا فيتوبروتين في المجموعات المختلفة.

1-7-استمارة الدراسة:

الاسم: .....العمر عند التشخيص: .....الجنس: .... مكان الإقامة: .....رقم الإضبارة: .....الهاتف: .....تاريخ القبول في المشفى: .....الشعبة التي قبل بها: .....تاريخ بدء الأعراض: ..... تاريخ بدء المعالجة: .....تاريخ انتهاء المعالجة: .....تاريخ التخريج: .....

الأعراض عند القبول:

أعراض عامة (وهن عام – حرارة – ضعف شهية – خسارة وزن) كبر حجم البطن زلة تنفسية

الفحص السريري: الحالة العامة (جيدة –وسط –دون الوسط –عناية) كتلة بطنية..... ضخامة كبد

أعراض صدرية: ..... أعراض هضمية: .....

المخبر:

Wbc:.....(N....L...) HB:..... PLT:... LDH:.....

GPT:..... GOT: .....

ألفا فيتوبروتين:

عند التشخيص: .....

بعد حلقتي علاج كيماوي: .....

بعد انتهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative): .....

بعد الاستئصال: .....

بعد انتهاء العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative): .....

إجراءات التشخيص:

إيكو البطن: .....الخزعة: .....

الطبق المحوري: قبل العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative): .....

بعد العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative): .....

المرحلة: .....

العلاج المطبق: .....

الاستجابة للعلاج:

شفاء.....

نكس.....

عدم استجابة .....

وفاة.....

الفصل الثاني: النتائج

2-1-الخصائص العامة للعينة:

- بلغ عدد الحالات المدروسة في البحث **(48) طفلاً** خلال فترة الدراسة بين(2008/1/1م) و(2018/1/1م) لم ينقطع فيها أي طفل عن المتابعة.
- تراوح عمر المرضى من **شهرين إلى (144) شهراً** (12 سنة) بمتوسط 18±5.5 شهراً. على الرغم من أنّ عمر(12) سنة لا يتماشى مع الورم الأرومي الكبدي، إلّا أن نتيجة الدراسة النسيجية للخزعة الموجهة بالأمواج فوق الصوتية أكدّت الورم الأرومي الكبدي. كما يوضح الجدول (2-1)

الجدول (2-1): العمر وعدد مرضى العينة

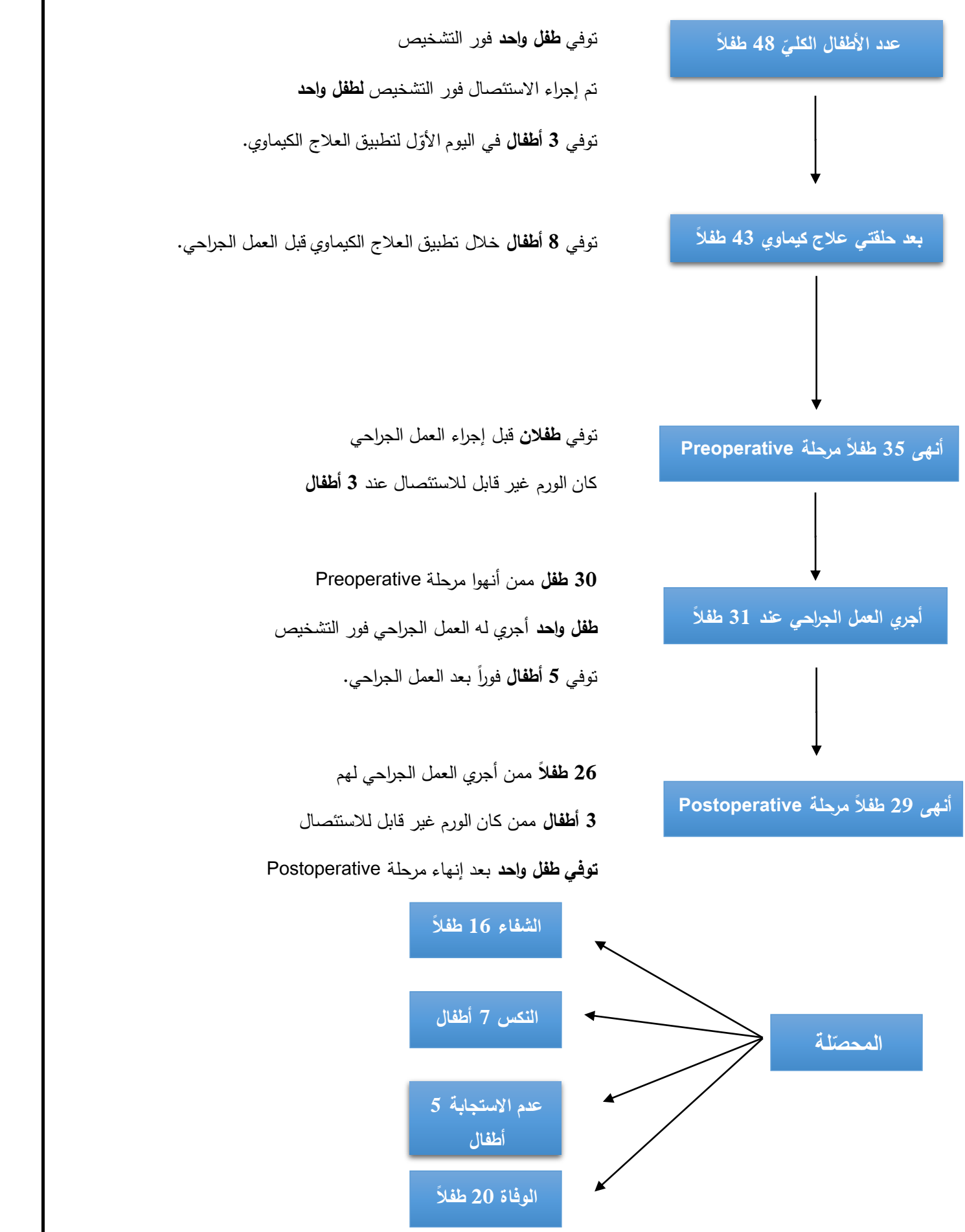
العمر عند التشخيص (سنوات)	العدد	النسبة المئوية
أصغر من 5 سنوات	46	%95.8
أكبر من 5 سنوات	2	% 4.2

- بينت الدراسة أنّ عدد **الذكور** المصابين **(30) طفلاً**، وعدد **الإناث** المصابات **(18) طفلةً**، مع أرجحية أعلى لإصابة الذكور بنسبة **(1/1.6)**. كما يوضح الجدول (2-2)

الجدول (2-2): الجنس وعدد مرضى العينة

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	30	% 62.5
إناث	18	% 37.5

وتم توضيح عدد الأطفال في كل مرحلة على الشكل الآتي:


عدد الأطفال الكليّ 48 طفلاً
توفي طفل واحد فور التشخيص
تم إجراء الاستئصال فور التشخيص لطفل واحد
توفي 3 أطفال في اليوم الأوّل لتطبيق العلاج الكيماوي.
بعد حلقتي علاج كيماوي 43 طفلاً
توفي 8 أطفال خلال تطبيق العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي.
أنهى 35 طفلاً مرحلة Preoperative
توفي طفلان قبل إجراء العمل الجراحي
كان الورم غير قابل للاستئصال عند 3 أطفال
أجري العمل الجراحي عند 31 طفلاً
30 طفل ممن أنهوا مرحلة Preoperative
طفل واحد أجري له العمل الجراحي فور التشخيص
توفي 5 أطفال فوراً بعد العمل الجراحي.
أنهى 29 طفلاً مرحلة Postoperative
26 طفلاً ممن أجري العمل الجراحي لهم
3 أطفال ممن كان الورم غير قابل للاستئصال
توفي طفل واحد بعد إنهاء مرحلة Postoperative
المحصّلة
الشفاء 16 طفلاً
النكس 7 أطفال
عدم الاستجابة 5 أطفال
الوفاة 20 طفلاً

2-2-التصنيف المرحلي:

- بيّنت الدراسة اعتماداً على معايير(PRETEXT) في التصنيف المرحلي للورم الأرومي الكبدي أنّ عدد الأطفال المُشخَصين **بالمرحلة(II) طفلاً واحداً**، وعدد الأطفال المُشخَصين **بالمرحلة (III) 20 طفلاً**، وعدد الأطفال المُشخَصين **بالمرحلة (IV) 27 طفلاً**، فيما لم يكن **أي طفل بالمرحلة (I)**، كما يوضح الجدول (2-3).

الجدول (2-3): التصنيف المرحلي وعدد المرضى عند التشخيص

التصنيف المرحلي	العدد	النسبة المئوية
I	0	% 0
II	1	% 2
III	20	% 41.7
IV	27	% 56.3

- بيّنت الدراسة عدم وجود امتداد للورم للجوار(E_0) **عند 35 طفلاً**، في حين وُجِدَ امتداد الورم للجوار(E_1) **عند 13 طفلاً**، وإصابة وريد كبدي واحد (V_1) **عند طفل واحد**، وإصابة وريدين كبديين(V_2) **عند طفلين اثنين**، وإصابة الأوردة الكبدية الثلاثة والأجوف السفلي (V_3) **عند طفل واحد**، كما بيّنت الدراسة إصابة فرع واحد من وريد الباب (P_1) **عند طفل واحد**، كما يوضح الجدول (2-4).

الجدول (2-4): امتداد الورم وعدد المرضى عند التشخيص

	العدد	النسبة المئوية
E_0	35	% 73
E_1	13	% 27
V_1	1	% 2
V_2	2	% 4
V_3	1	% 2
P_1	1	% 2

- بيّنت الدراسة وجود نقائل عند **(8) أطفال**، كانت جميعها في الرئتين (M_{1p})، كما يوضح الجدول (2-5).

الجدول (2-5): نقائل الورم وعدد المرضى عند التشخيص

النقائل	العدد	النسبة المئوية
M_0	40	% 83
M_{1P}	8	% 17

2-3-النتائج المخبرية:

- بيّنت دراسة النتائج المخبرية ارتفاعاً معتبراً في تعداد الصفيحات عند التشخيص؛ إذ بلغ عدد المرضى الذين لديهم تعداد صفيحات **أكثر من (500) ألف/ملم^3 40 مريضاً** بنسبة (84%) بمتوسط (719) ألف/ملم^3، كما بيّنت الدراسة ارتفاعاً واضحاً في قيم (LDH)، إذ بلغ عدد المرضى الذين لديهم **LDH مرتفع 41 مريضاً** بنسبة (85%) وبمتوسط 690 وحدة دولية/لتر، كما يوضح الجدول (2-6).

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

		العدد	النسبة	المتوسط	الانحراف المعياري
WBC	طبيعي	29	60	13000	5000
	مرتفع	19	40		
HB	طبيعي	17	35	8.7	1.6
	منخفض	31	65		
PLT	طبيعي	6	12	719000	300000
	منخفض	2	4		
	مرتفع	40	84		
GPT	طبيعي	45	94	41	15
	مرتفع	3	6		
GOT	طبيعي	35	73	82	17
	مرتفع	13	27		
LDH	طبيعي	7	15	690	50
	مرتفع	41	85		

2-4-الدراسة النسيجية:

- بيّنت الدراسة أنّه تمّ إجراء الدراسة النسيجية عند 47 طفلاً.
- أظهرت نتائج الخزعة بواسطة (FNA) وجود النمط الظهاري (Epithelial) بنسبة (83.4%)، وأظهرت نتائج الخزعات المأخوذة أثناء العمل الجراحي وجود النمط المختلط (Mixed) بنسبة (65%)، كما يوضح الجدول (2-7).

الجدول (2-7): نتائج الدراسة النسيجية وعدد المرضى

		العدد	النسبة المئوية
FNA	لم يُجرَ	8	% 16.6
	Epithelial	40	% 83.4
أثناء العمل الجراحي	لم يُجرَ	17	% 35
	Mixed	31	% 65

2-5-العلاج:

2-5-1-العلاج الكيماوي:

- بيّنت الدراسة أنَّ عدد الأطفال الذين خضعوا للعلاج الكيماوي الكامل **(46) طفلاً**، حيث خضع **(5) أطفال** منهم للخطة العلاجية (SIOPEL-3 NR) بنسبة (11%)، وخضع **(41) طفلاً** منهم للخطة العلاجية (SIOPEL-3 HR) بنسبة (85%)، بينما لم يخضع **طفلان** للعلاج الكيماوي الكامل؛ إذ تقرر إجراء العمل الجراحي لاستئصال الورم الأرومي الكبدي دون تطبيق العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative) لأحدهم، أمّا الطفل الآخر تعرض لقصور أعضاء متعدد أدى إلى وفاته قبل البدء بالخطة العلاجية، كما يوضح الجدول (2-8)

الجدول (2-8): خطة العلاج وعدد المرضى

	العدد	النسبة المئوية
لم يخضع للعلاج الكيماوي	2	% 4
SIOPEL-3 NR	5	% 11
SIOPEL-3 HR	41	% 85

2-5-1-1-العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative):

- أنهى(**43**) **طفلاً** بنسبة (89%) حلقتين من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative). حدثت الوفاة عند(**8**) **أطفال** بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي لذلك وصل لنهاية مرحلة العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) (**35**) **طفلاً** بنسبة (72%)، كان منهم (**3**) **أطفال** ذوي خطورة عادية وتلقوا الخطة العلاجية (SIOPEL-3 NR)، و(**32**) **طفلاً** ذوي خطورة عالية وتلقوا الخطة العلاجية (SIOPLE-3 HR)، كما يوضح الجدول (2-9)

الجدول (2-9): خطة العلاج قبل العمل الجراحي(Preoperative)

	Preoperative		P-Value
	أكمل	لم يكمل	
SIOPEL-3 NR	3	2	*0.04
SIOPEL-3 HR	32	9	

*Chi-Square Test.

2-5-1-2-العمل الجراحي:

- بيّنت الدراسة أنَّ عدد الأطفال الذين خضعوا للعمل الجراحي (**31**) **طفلاً** بنسبة (64%)، منهم (**3**) **أطفال** ممن عولجوا بالخطة العلاجية (SIOPEL-3 NR)، و(**27**) **طفلاً** ممن عولجوا بالخطة العلاجية (SIOPEL-3 HR)، **وطفل واحد** لم يخضع للعلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي؛ بل أجري له العمل الجراحي فور التشخيص، كما يوضح الجدول (2-10)

الجدول (2-10): خطة العلاج والعمل الجراحي

	الجراحة		P-Value
	أجريت	لم تجرَ	
Siopel-3 NR	3	2	*0.8
Siopel-3 HR	27	14	
الذين لم يخضعوا للعلاج الكيماوي قبل الجراحة	1	1	
المجموع = 48	**31**	**17**	

*Chi-Square Test.

2-5-1-3-العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative):

- بيّنت الدراسة أنَّ عدد الأطفال الذين خضعوا للعلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative) (**29**) **طفلاً، منهم** (**26**) **طفلاً** بنسبة (54%) ممن خضعوا للاستئصال الجراحي للورم الأرومي الكبدي، بالإضافة إلى (**3**) **أطفال** بنسبة (6%) ممن **تعذّر** إجراء العمل الجراحي لديهم نظراً لموقع الورم وعلاقته بالأوعية الدموية المجاورة.
- أنهى الأطفال جميعهم (29 طفلاً) العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative)؛ إذ أنهى(**3**) **أطفال** مرحلة بعد العمل الجراحي (Postoperative) من الخطة العلاجية (SIOPEL-3 NR)، وأنهى (**26**) **طفلاً** مرحلة بعد العمل الجراحي(Postoperative) من الخطة العلاجية (SIOPEL-3 HR)، كما يوضح الجدول (2-11)

الجدول (2-11): خطة العلاج بعد العمل الجراحي

	Postoperative		P-Value
	أكمل	لم يكمل	
SIOPEL NR	3	2	*0.2
SIOPEL HR	26	15	
الذين لم يخضعوا للعلاج الكيماوي قبل الجراحة	-	2	
المجموع	**29**	**19**	**48**

***Chi-Square Test.**

2-6-ألفا فيتوبروتين:

2-6-1 ألفا فيتوبروتين عند التشخيص:

- أظهرت الدراسة وجود ارتفاعٍ معتبرٍ في قيم ألفا فيتوبروتين عند جميع المرضى، حيث تراوحت قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص من **(1000) نغ/مل إلى (2) مليون نغ/مل**، بمتوسط (**181446**±3571) **نانوغرام/مل.**
- لم يوجد **أي طفل** لديه قيم ألفا فيتوبروتين أقل من(100) نغ/مل؛ بينما بلغ عدد الأطفال الذين لديهم قيم ألفا فيتوبروتين بين (100) و(1200000) نغ/مل **(46) طفلاً بنسبة 96%**، وعدد الأطفال الذين لديهم قيم ألفا فيتوبروتين أكثر من (1200000) نانوغرام/مل **طفلان بنسبة 4%**، كما يوضح الجدول (2-12)

الجدول (2-12): قيم ألفا فيتوبروتين وعدد المرضى عند التشخيص

AFP	العدد	النسبة المئوية
أقل من 100 نانوغرام/مل	0	**% 0**
بين 100 و1200000 نانوغرام/مل	46	% 96
أكثر من 1200000 نانوغرام/مل	2	% 4

- أظهرت الدراسة وجود تراجعٍ واضحٍ في **متوسط قيم** ألفا فيتوبروتين وفقاً لمراحل العلاج المختلفة، عدا مرحلة بعد إنهاء العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي، كما يوضح الجدول (2-13). سيأتي ذكرهم في الفقرات التالية.

الجدول (2-13): متوسط قيم ألفا فيتوبروتين وفقاً لمراحل العلاج

	المتوسط	الانحراف المعياري
ألفا فيتوبروتين عند التشخيص	181446	3571
ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	29967	7382
ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي (Preoperative)	16160	4580
ألفا فيتوبروتين بعد العمل الجراحي	670	220
ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي(Postoperative)	9353	2745

2-6-2-ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative):

- أنهى **(43) طفلاً** تطبيق حلقتي علاج كيماوي في البداية من أصل (48) طفلاً، حيث توفي **طفل** واحد قبل البدء بالعلاج، و**توفي (3) أطفال** فور البدء بالعلاج، وتمّ إجراء الاستئصال الجراحي بدون المرور بمرحلة العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) **لطفل واحد.**
- أظهرت الدراسة **تراجعاً واضحاً في متوسط قيم ألفا فيتوبروتين** بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي، حيث تراوحت قيم ألفا فيتوبروتين من **(2) نانوغرام/مل إلى (375000) نانوغرام/مل** بمتوسط (**29967** ±7382) نانوغرام/مل.
- تراوحت **نسبة انخفاض** قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي من (1%) إلى (87%) من القيمة الأولية عند التشخيص بمتوسط (**24** ±2%).
- تراوح **الانخفاض اللوغاريتمي** لقيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي من 0.05 log إلى 4 log من القيمة الأولية عند التشخيص بمتوسط **1.3** ±1 log، حيث بلغ عدد الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج **الكيماوي لأكثر من 1 log** من القيمة الأولية عند التشخيص **(25) طفلاً** بنسبة (58%)، والذين انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين **لأكثر من 2 log (11) طفلاً** بنسبة (25%)، كما يوضح الجدول (2-14).

الجدول (2-14): الانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي

الانخفاض اللوغاريتمي	العدد	النسبة المئوية
log 1 ≥	18	% 42
log 1 <	25	% 58
المجموع	**43**	**% 100**
log 2 ≥	32	% 75
log 2 <	11	% 25
المجموع	**43**	**% 100**

2-6-3-ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative):

- وصل (**35**) **طفلاً** لنهاية مرحلة العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)، حيث **توفي** (**8**) **أطفال** خلال فترة تطبيق العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) بعد تطبيق حلقتين.
- بيّنت الدراسة **تراجعاً واضحاً في متوسط قيم ألفا فيتويروتين** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)، حيث **تراوحت قيم** ألفا فيتوبروتين من(**6.8**) **نانوغرام/مل إلى** (**565607**) **نانوغرام/مل** بمتوسط (**16160** ±4580) نانوغرام/مل.
- تراوحت **نسبة انخفاض** قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) من (1%) إلى (98%) من القيمة بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي بمتوسط (**27** ±2%).
- تراوح **الانخفاض اللوغاريتمي** لقيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) من **0.1 log** إلى **2.8 log** من القيمة بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي بمتوسط 0.8±0.6 log، إذ بلغ عدد الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) **لأكثر من 1 log** من القيمة بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي (**16**) **طفلاً** بنسبة (46%)، والذين انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين **لأكثر من 2 log طفلان** بنسبة (6%)، كما يوضح الجدول (2-15).

الجدول (2-15): الانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتويروتين بعد انتهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)

الانخفاض اللوغاريتمي	العدد	النسبة المئوية
log 1 ≥	19	% 54
log 1 <	16	% 46
المجموع	**35**	**% 100**
log 2 ≥	33	% 94
log 2 <	2	% 6
المجموع	**35**	**% 100**

2-6-4-ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي للورم:

- خضع **(30) طفلاً** للعلاج الجراحي من أصل **(35) طفلاً** وصلوا لنهاية مرحلة العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)، حيث إنّ **طفلين** كانا قد توفيا بعد إنهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)، أما **الثلاثة الأخرون** فقد تعذّر الاستئصال لديهم، بالإضافة **لطفل واحد** تم إجراء العمل الجراحي له فور التشخيص بدون تطبيق العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative).
- حدثت **الوفاة** بعد الاستئصال الجراحي مباشرةً عند **(5) أطفال**.
- بيّنت الدراسة **تراجعاً واضحاً في متوسط قيم ألفا فيتوبروتين** بعد الاستئصال الجراحي للورم؛ إذ تراوحت قيم ألفا فيتوبروتين من **(1.6)** نانوغرام/مل إلى **(5500)** نانوغرام/مل بمتوسط **(670**±220) نانوغرام/مل.
- تراوحت **نسبة انخفاض** قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي من **(1%)** إلى **(71%)** من القيمة قبل العمل الجراحي بمتوسط **(26** ±2%).
- تراوح **الانخفاض اللوغاريتمي** لقيم ألفا فيتوبروتين من 0.1 log إلى 1.8 log من القيمة قبل العمل الجراحي بمتوسط 0.6±0.4 log، إذ بلغ عدد الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي **لأكثر من 1 log** من القيمة قبل العمل الجراحي **(8) أطفال** بنسبة (30%)؛ بينما **لم يوجد أي طفل** انخفضت لديه قيم ألفا فيتوبروتين **لأكثر من 2 log**، كما يوضح الجدول (2-16)

الجدول (2-16): الانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي

الانخفاض اللوغاريتمي	العدد	النسبة المئوية
log 1 ≥	18	% 70
log 1 <	8	% 30
المجموع	**26**	**% 100**
log 2 ≥	26	% 100
log 2 <	-	-
المجموع	**26**	**% 100**

2-6-5-ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative):

- بيّنت الدراسة أنّ عدد الأطفال الذين خضعوا للعلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative) (**29**) **طفلاً**، منهم (**26**) **طفلاً** بنسبة (54%) ممن خضعوا للاستئصال الجراحي للورم الأرومي الكبدي، إضافةً إلى (**3**) **أطفال** بنسبة (6%)ممن تعذر إجراء العمل الجراحي لديهم نظراً لموقع الورم وعلاقته بالأوعية الدموية المجاورة.
- بينت الدراسة **عدم وجود تراجع في متوسط قيم ألفا فيتوبروتين** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative)؛ إذ تراوحت قيم ألفا فيتوبروتين من (0.9) نانوغرام/مل إلى (100000) نانوغرام/مل بمتوسط(**9353**±275) نانوغرام/مل.
- تراوحت **نسبة انخفاض** قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative) من (0%) إلى (96%) من القيمة بعد العمل الجراحي بمتوسط (**40**±10%).
- تراوح **الانخفاض اللوغاريتمي** لقيم ألفا فيتوبروتين من 0 log إلى 2 log من القيمة بعد العمل الجراحي بمتوسط 0.6±0.4 log؛ إذ بلغ عدد الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative) **لأكثر من 1 log** من القيمة بعد العمل الجراحي (**7**) **أطفال** بنسبة (25%)، والذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لأكثر من **2 log طفلان** بنسبة (7%)، كما يوضح الجدول (2-17)

الجدول (2-17): الانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين بعد انتهاء العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative)

الانخفاض اللوغاريتمي	العدد	النسبة المئوية
log 1 ≥	22	% 75
log 1 <	7	% 25
المجموع	**29**	**% 100**
log 2 ≥	27	% 93
log 2 <	2	% 7
المجموع	**29**	**% 100**

2-7-الاستجابة للخطة العلاجية:

2-7-1-تراجع حجم الورم بعد انتهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative):

- تراوحت نسبة تراجع حجم الورم **بعد انتهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)** من (15%) إلى (75%) من حجم الورم البدئي بمتوسط (43±17%).
- وُجد **فارق** إحصائي هام في متوسط تراجع حجم الورم الأرومي الكبدي وفقاً **للانخفاض اللوغاريتمي** في قيم ألفا فيتوبروتين بعد **الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)**.
- في مجموعة الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأكثر من 1 log**، كان متوسط نسبة تراجع حجم الورم **(51%)**؛ في حين كان متوسط نسبة تراجع حجم الورم **(32%)** عند الأطفال الذين انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من 1 log** (*P=0.001*)، كما يوضح الجدول (2-18)
- وفي مجموعة الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأكثر من 2 log** كان متوسط نسبة تراجع حجم الورم **(56%)**؛ في حين كان متوسط نسبة تراجع حجم الورم **(39%)** عند الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من log2** (*P=0.001*)؛ **مما يشير لوجود علاقة وثيقة بين انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين بعد إنهاء العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، وتراجع حجم الورم**، كما يوضح الجدول (2-18)

الجدول (2-18): متوسط نسبة تراجع حجم الورم وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)

الانخفاض اللوغاريتمي لقيم AFP	متوسط تراجع الحجم الورم	الانحراف المعياري	P-Value
log 1 ≥ n°=19	%32	15	*+0.001*
log 1 < n°=16	%51	14	
log 2 ≥ n°=33	%39	17	*+0.001*
log 2 < n°=2	%56	13	

+Mann-Whitney Test

2-7-2-الاستجابة الكليّة:

- حدث **الشفاء** بعد استكمال كامل الخطة العلاجية (العلاج الكيماوي قبل الجراحة والعمل الجراحي والعلاج الكيماوي بعد الجراحة) عند **(16) طفلاً** بنسبة (33%)، منهم **طفلان** خضعوا للخطة العلاجية (SIOPEL-3 NR)، و**(14) طفلاً** خضعوا للعلاج بخطة (SIOPEL-3 HR).
- حدثت **الوفاة** عند **(20) طفلاً** بنسبة (42%)، منهم **طفلان** خضعا للخطة (SIOPEL-3 NR)، و**(16) طفلاً** خضعوا للخطة العلاجية (SIOPEL-3 HR)، **وطفلان** لم يخضعا للخطط العلاجية السابقة.
- حدث **النكس** لدى **(7) أطفال** بنسبة (15%)، منهم **طفل واحد** خضع للخطة (SIOPEL-3 NR) و**(6) أطفال** خضعوا للخطة العلاجية (SIOPEL-3 HR).
- حدث **عدم الاستجابة** لدى **(5) أطفال** بنسبة(10%)، وكانوا جميعهم قد خضعوا للخطة العلاجية (SIOPEL-3 HR). كما يوضح الجدول (2-19)

الجدول (2-19): الاستجابة ونمط الخطة العلاجية

	الاستجابة للعلاج				P-Value
	شفاء	وفاة	نكس	عدم استجابة	
SIOPEL-3 NR	2	2	1	-	*0.7
SIOPEL-3 HR	14	16	6	5	
الذين لم يخضعوا للعلاج الكيماوي	-	2	-	-	
المجموع	16	20	7	5	48

*Chi-Square Test.

2-7-3-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين مع الاستجابة للخطة العلاجية:

- **الشفاء:**

تراجعت قيم ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين حدث لديهم **الشفاء** بشكل واضح؛ إذ بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين**(88398) نغ/مل** عند التشخيص، و**(2098) نغ/مل** بعد حلقتين من العلاج الكيماوي، و**(324) نغ/مل** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، **و(25) نغ/مل** بعد العمل الجراحي، و**(16) نغ/مل** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي.

- **الوفاة:**

بلغ متوسط قيم ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين حدثت لديهم **الوفاة (185956) نغ/مل** عند التشخيص، و**(21285) نغ/مل** بعد حلقتين من العلاج الكيماوي، و**(31226) نغ/مل** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، و**(7) نغ/مل** بعد العمل الجراحي، و**(2) نغ/مل** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي.

- **النكس:**

بلغ متوسط قيم ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين حدث لديهم **النكس(288131) نغ/مل** عند التشخيص، و**(72606) نغ/مل** بعد حلقتين من العلاج الكيماوي، و**(11937) نغ/مل** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، و**(1072) نغ/مل** بعد العمل الجراحي، و**(23869) نغ/مل** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي.

- **عدم الاستجابة:**

بلغ متوسط قيم ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين حدث لديهم **عدم الاستجابة(311800) نغ/مل** عند التشخيص، و**(85500) نغ/مل** بعد حلقتين من العلاج الكيماوي، و**(51652) نغ/مل** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، و**(2918) نغ/مل** بعد العمل الجراحي، و**(20602) نغ/مل** بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي، **وكان لجميع القيم فارق إحصائي هام؛ مما يشير لوجود علاقة وثيقة بين انخفاض ألفا فيتوبروتين خلال مراحل العلاج والاستجابة الكلية**، كما يوضح الجدول (2-20)

الجدول (2-20): متوسط قيم ألفا فيتوبروتين وفقاً الاستجابة للخطة العلاجية

AFP	الاستجابة للعلاج				P-Value
	شفاء	وفاة	نكس	عدم استجابة	
ألفا فيتوبروتين عند التشخيص	88398	185956	288131	311800	*0.001+*
ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	2098	21285	72606	85500	*0.001+*
ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)	324	31226	11937	51652	*0.01+*
ألفا فيتوبروتين بعد العمل الجراحي	25	7	1072	2918	*0.001+*
ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative)	16	2	23869	20602	*0.001+*

+Mann-Whitney Test

2-8-الوفاة:

2-8-1-وقت حدوث الوفاة:

بيّنت الدراسة وقت حدوث الوفاة لدى الأطفال وفقاً لما يأتي:

- مباشرة بعد التشخيص عند **طفل واحد.**
- أثناء تطبيق العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) عند **11 طفلاً:**
  - بعد تطبيق Day 1 (HR) عند **(3) أطفال.**
  - بعد تطبيق Day 29 (NR) عند **طفل واحد.**
  - بعد تطبيق Day 43-44 (HR) عند **(5) أطفال.**
  - بعد تطبيق Day 54 (NR) عند **طفل واحد.**
  - بعد تطبيق Day 71 (HR) **عند طفل واحد.**
- بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) عند **طفلين.**
- بعد إجراء العمل الجراحي عند**(5) أطفال.**
- بعد الانتهاء من تطبيق العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative) عند **طفل واحد.**

الجدول (2-21): زمن حدوث الوفاة وعدد المرضى

		العدد	النسبة المئوية
قبل البدء بالعلاج		1	%2
Preoperative-HR	Day 1	3	%6
	Day 43-44	5	%11
	Day 71	1	%2
Preoperative-NR	Day 29	1	%2
	Day 54	1	%2
بعد الانتهاء من العلاج قبل العمل الجراحي		2	%4
بعد الجراحة		5	%11
بعد الانتهاء من العلاج بعد العمل الجراحي		1	%2
المجموع		**20**	**%42**
الشفاء + النكس + عدم الاستجابة		**28**	**%58**
المجموع		**48**	**%100**

2-8-2-أسباب الوفاة:

- بيّنت الدراسة أنّ الوفاة حدثت للعديد من الأسباب، منها التثبط النقوي، وإنتان الدم، والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) عند(7) أطفال، مضاعفات العمل الجراحي عند(5) أطفال، وقصور أعضاء متعدد عند(3) أطفال، ومضاعفات المرض الأصلي عند طفل واحد، وانسداد الأمعاء الحاد عند طفل واحد، وصدمة عصبية عند طفل واحد، وقصور تنفسي عند طفل واحد، وقصور كلوي حاد عند طفل واحد، كما يوضح الجدول (2-22)

الجدول (2-22): أسباب الوفاة وعدد المرضى

	العدد	النسبة المئوية
تثبط نقوي وإنتان دم وDIC	7	%15
مضاعفات العمل الجراحي	5	%11
قصور أعضاء متعدد	3	%6
مضاعفات المرض الأصلي	1	%2
انسداد أمعاء تحت حاد بعد خزعة مفتوحة	1	%2
صدمة عصبية	1	%2
ذات رئة وقصور تنفسي	1	%2
قصور كلوي حاد تالي للعلاج الكيماوي	1	%2
المجموع	20	%42
لم تحدث الوفاة	28	%58

2-9-الفترة الخالية من الأحداث EFS والبقيا الكلية OS:

- تراوحت الفترة الخالية من الأحداث(EFS) من شهر إلى(5) سنوات من بدء العلاج بمتوسط (2.4±1.8) سنة، حيث بلغ **معدل الفترة الخالية من الأحداث EFS 5 سنوات 33.3% لجميع مرضى الدراسة.**
- تراوح وقت حدوث الوفاة من شهر إلى (5) سنوات بمتوسط (3.2±2) سنة اعتباراً من وقت التشخيص، حيث بلغ **معدل البقيا الكلية OS 5 سنوات 58%. لجميع مرضى الدراسة.**

2-9-1-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين مع EFS

2-9-1-1-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص مع EFS

- **لم يوجد فارق إحصائي** هام في معدل (EFS) وفقاً **لمتوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص** بدلالة (P-Value > 0.05)، على الرغم من ارتفاع متوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات **(227970 نغ/مل)**، مقارنةً مع الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات **(88750 نغ/مل)، مما قد يشير إلى عدم وجود علاقة بين متوسط قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص ومعدل الفترة الخالية من الأحداث (EFS)**، كما يوضح الجدول (2-23).

الجدول (2-23): EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ألفا فيتوبروتين عند التشخيص	227970	5100	88750	8500	+0.2

+Mann-Whitney Test

- **كما لم يوجد فارق احصائي** هام في معدل(EFS) وفقاً **لقيم ألفا فيتوبروتين** عند التشخيص بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-24).

الجدول (2-24): معدّل EFS وفقاً لقيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص

AFP	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
100 إلى 1200000 نانوغرام/مل n°=46	30	% 94	16	% 100	*0.3
أكثر من 1200000 نانوغرام/مل n°=2	2	% 6	0	0	
المجموع n°=48	**32**	**% 100**	**16**	**% 100**	-

*Chi-Square Test

2-9-1-2-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي مع EFS:

- **وجد فارق إحصائي هام** في معدل (EFS) وفقاً **لمتوسط** ألفا فيتوبروتين **بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي؛** إذ بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين عند الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات **(46482) نغ/مل؛** في حين كان متوسط ألفا فيتوبروتين **(2095) نغ/مل** عند الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات بدلالة ($P\text{-Value} \leq 0.05$)؛ **مما يشير إلى وجود علاقة وثيقة بين متوسط قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي ومعدّل الفترة الخالية من الأحداث EFS**، كما يوضح الجدول (2-25)

الجدول (2-25): معدل EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	46482	895	2095	641	*+0.001*

+Mann-Whitney Test

- **كما وجد فارق احصائي هام** في معدل (EFS) وفقاً **لمتوسط النسبة المئوية المتبقية** من قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي؛ إذ بلغ متوسط النسبة المئوية المتبقية عند الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات**(36%)**، في حين بلغ متوسط النسبة المئوية المتبقية عند الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات **(3.3%)** بدلالة ($P\text{-Value} \leq 0.05$)؛ **مما يشير إلى وجود علاقة وثيقة بين متوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي ومعدّل الفترة الخالية من الأحداث EFS** ، كما يوضح الجدول (2-26)

الجدول (2-26): معدل EFS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
النسبة المئوية المتبقية من AFP بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	% 36	3.1	% 3.3	0.5	*+0.001*

+Mann-Whitney Test

- **كما وجد فارق إحصائي هام** في معدل (EFS) وفقاً **للانخفاض اللوغاريتمي** في قيم ألفا فيتوبروتين **بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي؛** إذ بلغ عدد الأطفال الذين انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين لديهم **لأكثر من 1 log ولم يحدث لديهم الاختلاطات (15) طفلاً،** مقابل **(10) أطفال** انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين لديهم **لأكثر من 1 log وحدثت لديهم اختلاطات** بدلالة ($P-Value \leq 0.05$)، ونلاحظ أنّه عند انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من 1 log** حدثت الاختلاطات عند **(17) طفل،** مقابل **طفل واحد** لم يحدث لديه اختلاطات، كما يوضح الجدول (2-27)
- كما بلغ عدد الأطفال الذين انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين لديهم **لأكثر من 2 log ولم يحدث لديهم الاختلاطات (9) أطفال،** مقابل **طفلين** انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين **لديهما لأكثر من 2 log وحدثت اختلاطات** بدلالة ($P-Value \leq 0.05$)، ونلاحظ أنّه عند انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من 2 log** حدثت الاختلاطات عند **(25) طفلاً،** مقابل **(7) أطفال** لم يحدث لديهم اختلاطات؛ **مما يشير لوجود علاقة وثيقة بين انخفاض قيم ألفا فيتويروتين بعد حلقتي العلاج الكيماوي ومعدل الفترة الخالية من الأحداث EFS،** كما يوضح الجدول (2-27)

الجدول (2-27): الانخفاض اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي وEFS

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
log 1 ≥ n°=18	17	63	1	6	*0.001
log 1 < n°=25	10	37	15	94	
المجموع n°=43	**27**	**100**	**16**	**100**	-
log 2 ≥ n°=32	25	93	7	44	*0.001
log 2 < n°=11	2	7	9	56	
المجموع n°=43	**27**	**100**	**16**	**100**	-

*Chi-Square Test

2-9-1-3-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) مع EFS:

- **وجد فارق إحصائي** هام في معدل EFS وفقاً **لمتوسط** ألفا فيتوبروتين **بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)**؛ إذ بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين عند الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات **(29495) نغ/مل**، في حين بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات **(324) نغ/مل** بدلالة (P-Value ≤ 0.05)؛ **مما يشير إلى وجود علاقة وثيقة بين متوسط قيم ألفا فيتويروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي ومعدّل الفترة الخالية من الأحداث EFS**، كما يوضح الجدول (2-28)

الجدول (2-28): معدل EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
AFP بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	29495	595	324	112	*+0.001*

+Mann-Whitney Test

- **كما وجد فارق إحصائي هام** في معدل EFS وفقاً **لمتوسط النسبة المئوية المتبقية** من قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي؛ إذ بلغ متوسط النسبة المئوية المتبقية لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات **(37%)**، في حين بلغ متوسط النسبة المئوية المتبقية لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات**(15%)** بدلالة (P-Value ≤ 0.05)؛ **مما يشير لوجود علاقة بين متوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتويروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي ومعدل EFS**، كما يوضح الجدول (2-29)

الجدول (2-29): معدلEFS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	%37	22	%15	10	*+0.04*

+Mann-Whitney Test

- **بينما لم يوجد فارق إحصائي** هام في معدل EFS وفقاً **للانخفاض اللوغاريتمي** في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-30).

الجدول (2-30): معدل EFS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
log 1 ≥ n°=19	10	45	9	54	*0.3
log 1 < n°=16	9	55	7	46	
المجموع n°=35	**19**	**100**	**16**	**100**	-
log 2 ≥ n°=32	19	100	13	87	*0.7
log 2 < n°=3	0	0	3	13	
المجموع n°=35	**19**	**100**	**16**	**100**	-

*Chi-Square Test

2-9-1-4-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي للورم الأرومي الكبدي مع EFS:

- **وُجِد فارق إحصائي هام** في معدل EFS وفقاً **لمتوسط** ألفا فيتوبروتين **بعد الاستئصال الجراحي؛** إذ بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات**(1704) نغ/مل**، في حين بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات**(324) نغ/مل** بدلالة (P-Value $\leq$ 0.05)؛ **مما يشير إلى وجود علاقة بين متوسط قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي ومعدّل الفترة الخالية من الأحداث EFS**، كما يوضح الجدول (2-31)

الجدول (2-31): معدل EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	1704	225	324	110	*+0.001*

+Mann-Whitney Test

- **بينما لم يوجد فارق احصائي هام** في معدل EFS وفقاً **لمتوسط النسبة المئوية المتبقية** من قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-32).

الجدول (2-32): معدل EFS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	%28	20	%15	10	+0.8

+Mann-Whitney Test

- **كما لم يوجد فارق إحصائي هام** في معدل EFS وفقاً **للانخفاض اللوغاريتمي** في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-33).

الجدول (2-33): معدل EFS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
log 1 ≥ n°=18	7	70	11	69	*0.4
log 1 < n°=8	3	30	5	31	
المجموع n°=26	**10**	**100**	**16**	**100**	-
log 2 ≥ n°=26	10	100	16	100	-
log 2 < n°=0	-	-	-	-	
المجموع n°=26	**10**	**100**	**16**	**100**	-

*Chi-Square Test

2-9-1-5-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative) مع EFS:

- **وجد فارق إحصائي هام** في معدل EFS وفقاً **لمتوسط** ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative)؛ إذ بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات **(20777) نغ/مل**، في حين بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الاختلاطات **(16) نغ/مل** بدلالة ($P-Value \leq 0.05$)؛ **مما يشير إلى وجود علاقة بين متوسط قيم ألفا فيتويروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي ومعدّل الفترة الخالية من الأحداث EFS**، كما يوضح الجدول (2-34)

الجدول (2-34): معدل EFS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي	20777	353	16	3	*+0.001*

+Mann-Whitney Test

- **بينما لم يوجد فارق احصائي** هام في معدل EFS وفقاً **لمتوسط النسبة المئوية المتبقية** من قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي بدلالة ($P-Value > 0.05$)، كما يوضح الجدول (2-35)

الجدول (2-35): معدل EFS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي	%50	30	%30	15	+0.08

+Mann-Whitney Test

- **كما لم يوجد فارق احصائي** هام في معدل EFS وفقاً **للانخفاض اللوغاريتمي** في قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-36).

الجدول (2-36): معدل EFS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي

	حدثت الاختلاطات		لم تحدث الاختلاطات		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
log 1 ≥ n°=22	11	85	11	69	*0.3
log 1 < n°=7	2	15	5	31	
المجموع n°=29	**13**	**100**	**16**	**100**	-
log 2 ≥ n°=27	11	85	16	100	*0.2
log 2 < n°=2	2	15	0	0	
المجموع n°=29	**13**	**100**	**16**	**100**	-

*Chi-Square Test

2-9-2-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين مع البقيا الكلية OS

2-9-2-1-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص مع البقيا الكلية OS

- **لم يوجد فارق إحصائي** هام في معدل (OS) وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص بدلالة (P-Value > 0.05)، على الرغم من ارتفاع متوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة **(185956) نغ/مل**، مقارنة مع الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة **(178224) نغ/مل؛ مما قد يشير إلى عدم وجود علاقة بين متوسط قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص ومعدل البقيا الكليّة OS**، كما يوضح الجدول (2-37).

الجدول (2-37): معدل OS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ألفا فيتوبروتين عند التشخيص	185956	464	178224	264	+0.21

+Mann-Whitney Test

- **كما لم يوجد فارق احصائي** هام في معدل OS وفقاً لقيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-38).

الجدول (2-38): يبين معدل OS وفقاً لقيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
100 إلى 1200000 نانوغرام/مل n°=46	19	95	27	96	*0.8
أكثر من 1200000 نانوغرام/مل n°=2	1	5	1	4	
المجموع n°=48	**20**	**100**	**28**	**100**	-

*Chi-Square Test

2-9-2-2-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي مع OS:

- **وجد فارق إحصائي** هام في معدل (OS) وفقاً **لمتوسط** ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي بدلالة ($P-Value \leq 0.05$)، حيث بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتي علاج كيماوي **(21285) نغ/مل** عند الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة، في حين بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين**(34614) نغ/مل** عند الأطفال الذيم حدثت لديهم الوفاة؛ **مما يشير إلى وجود علاقة وثيقة بين متوسط ألفا فيتويروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي ومعدّل البقيا الكليّة OS** كما يوضح الجدول (2-39)

الجدول (2-39): معدل OS وفقًا لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	34618	897	21285	265	*+0.001*

+Mann-Whitney Test

- **كما وجد فارق إحصائي** هام في معدل OS وفقاً **لمتوسط النسبة المئوية المتبقية** من قيم ألفا فيتوبروتين **بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي؛** إذ بلغ متوسط النسبة المئوية المتبقية لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة **(45%)**، في حين بلغ متوسط النسبة المئوية المتبقية لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة **(12%)** بدلالة ($P-Value \leq 0.05$)؛ **مما يشير إلى وجود علاقة وثيقة بين متوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتويروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي ومعدّل البقيا الكليّة OS**، كما يوضح الجدول (2-40)

الجدول (2-40): معدل OS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتويروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
النسبة المئوية المتبقية من AFP بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي	%45	33	%12	10	*+0.001*

+Mann-Whitney Test

- **كما وجد فارق إحصائي هام** في معدل (OS) وفقاً **للانخفاض اللوغاريتمي** في قيم ألفا فيتوبروتين **بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي**؛ إذ بلغ عدد الأطفال الذين انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين لديهم **لأكثر من 1 log ولم تحدث لديهم الوفاة (20) طفلاً**، مقابل **(5) أطفال** انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين لديهم **لأكثر من 1 log وحدثت لديهم الوفاة** بدلالة ($P\text{-Value} \leq 0.05$)، ونلاحظ أنّه عند انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من 1 log** حدثت الوفاة عند **(10) أطفال**، مقابل **(8) أطفال** لم تحدث لديهم الوفاة. وهذا له دلالة إحصائية هامة، كما يوضح الجدول (2-41)
- كما بلغ عدد الأطفال الذين انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين لديهم **لأكثر من 2 log ولم تحدث لديهم الوفاة (18) طفلاً**، مقابل **طفلين** انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين لديهم **لأكثر من 2 log وحدثت لديهم الوفاة** بدلالة ($P\text{-Value} \leq 0.05$)، ونلاحظ أنّه عند انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين **لأقل من 2 log** حدثت الوفاة عند **(13) طفلاً**، مقابل **(10) أطفال** لم تحدث لديهم الوفاة؛ **مما يشير لوجود علاقة وثيقة بين انخفاض log قيم ألفا فيتوبروتين بعد حلقتي العلاج الكيماوي ومعدل البقيا الكلية OS.** كما يوضح الجدول (2-41)

الجدول (2-41): معدل OS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
log 1 ≥ n°=18	10	66	8	29	*0.001
log 1 < n°=25	5	34	20	71	
المجموع n°=43	**15**	**100**	**28**	**100**	-
log 2 ≥ n°=23	13	86	10	35	*0.001
log 2 < n°=20	2	13	18	65	
المجموع n°=43	**15**	**100**	**28**	**100**	-

*Chi-Square Test

2-9-2-3-علاقة قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) مع البقيا الكلية OS

- **وجد فارق إحصائي هام** في معدل OS وفقاً **لمتوسط** ألفا **فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي** (Preoperative)؛ إذ بلغ متوسط ألفا فيتوبروتين عند الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة **(31226) نغ/مل**، في حين متوسط ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة **(12393) نغ/مل** بدلالة (P-Value ≤ 0.05)؛ **مما يشير لوجود علاقة بين متوسط قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي ومعدل البقيا الكلية OS**، كما يوضح الجدول (2-42)

الجدول (2-42): معدل OS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	31226	724	12393	374	*+0.001*

+Mann-Whitney Test

- **كما وجد فارق إحصائي هام** في معدل OS وفقاً **لمتوسط النسبة المئوية المتبقية** من قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي؛ إذ بلغ متوسط النسبة المئوية المتبقية لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة **(59%)**، في حين بلغ متوسط النسبة المئوية المتبقية لدى الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة**(19%)** بدلالة (P-Value ≤ 0.05)؛ **مما يشير لوجود علاقة بين متوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي ومعدل البقيا الكلية OS**، كما يوضح الجدول (2-43)

الجدول (2-43): معدلOS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
النسبة المئوية المتبقية من AFP بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي	%59	31	%19	10	*+0.005*

+Mann-Whitney Test

- بينما لم يوجد فارق إحصائي هام في معدل (OS) وفقاً **للانخفاض اللوغاريتمي** في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-44).

الجدول (2-44): معدل OS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative)

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
log 1 ≥ n°=19	5	72	14	50	*0.2
log 1 < n°=16	2	28	14	50	
المجموع n°=35	**7**	**100**	**28**	**100**	-
log 2 ≥ n°=33	7	100	26	93	*0.8
log 2 < n°=2	0	0	2	7	
المجموع n°=35	**7**	**100**	**28**	**100**	-

*Chi-Square Test

2-9-2-4 -علاقة قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي للورم الأرومي الكبدي مع OS

- لم يوجد فارق إحصائي هام في معدل OS وفقاً **لمتوسط** ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي، بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-45)

الجدول (2-45): معدل OS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	7	2	697	16	+0.4

+Mann-Whitney Test

- لم يوجد فارق احصائي هام في معدل (OS) وفقاً **لمتوسط النسبة المئوية المتبقية** من قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-46)

الجدول (2-46): يبين معدل OS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي	%31	13	%25	10	+0.8

+Mann-Whitney Test

- لم يوجد فارق إحصائي هام في معدل OS وفقاً **للانخفاض اللوغاريتمي** في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-47).

الجدول (2-47): معدل OS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
log 1 ≥ n°=18	1	100	17	68	*0.5
log 1 < n°=8	0	0	8	32	
المجموع n°=26	1	100	25	100	-
log 2 ≥ n°=26	1	100	25	100	-
log 2 < n°=0	-	-	-	-	
المجموع n°=26	1	100	25	100	-

*Chi-Square Test

2-9-2-5 -علاقة قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative) مع OS

- لم يوجد فارق إحصائي هام في معدل OS وفقاً **لمتوسط** ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(**Postoperative**) بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-48)

الجدول (2-48): معدل OS وفقاً لمتوسط ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative)

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative)	2	-	9,655	278	+0.3

+Mann-Whitney Test

- لم يوجد فارق إحصائي هام في معدل OS وفقاً **لمتوسط النسبة المئوية المتبقية** من قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-49)

الجدول (2-49): معدل OS وفقاً لمتوسط النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative)

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
النسبة المئوية المتبقية من ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative)	%28	-	%40	33	+0.9

+Mann-Whitney Test

- لم يوجد فارق إحصائي هام في معدل OS وفقاً **للانخفاض اللوغاريتمي** في قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي (Postoperative) بدلالة (P-Value > 0.05)، كما يوضح الجدول (2-50).

الجدول (2-50): معدل OS وفقاً للانخفاض اللوغاريتمي في قيم ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي(Postoperative)

	حدثت الوفاة		لم تحدث الوفاة		P-Value
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
log 1 ≥ n°=22	1	100	21	75	*0.5
log 1 < n°=7	0	0	7	25	
المجموع n°=29	**1**	**100**	**28**	**100**	-
log 2 ≥ n°=27	1	100	26	93	*0.7
log 2 < n°=2	0	0	2	7	
المجموع n°=29	**1**	**100**	**28**	**100**	-

*Chi-Square Test

الفصل الثالث: المناقشة

3-1-السمات العامة للعينة:

- أظهرت الدراسة أنّ عدد الأطفال دون الخمس سنوات **(46) طفلاً** بنسبة (96%)، في حين بلغ عدد الأطفال الأكبر من(5) سنوات **مريضين** فقط بنسبة (4%)، حيث تراوح عمر الأطفال من شهرين إلى(144) شهر بمتوسط (18±5.5) شهر، مع أرجحية لإصابة **الذكور** بنسبة (1:1.6) وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية.
- أظهرت النتائج المخبرية ارتفاع في الصفيحات لدى**(40) طفلاً بنسبة (84%)**؛ ويعزى هذا الارتفاع إلى إفراز زائد للترمبوبيوتين (TPO) المفعّل من قبل الخلايا الورمية المحرض من قبل الإفراز الزائد للانترلوكين (IL-6) المفرز من قبل الخلايا الظهارية والخلايا الليفية عند مرضى الورم الأرومي الكبدي.[40]
- أظهرت نتائج الدراسة النسيجية وجود النمط الظهاري(Epithelial) لدى **(40) طفلاً بنسبة (83%)** من خلال العينات المجرات باستخدام (FNA)، ووجود النمط النسيجي المختلط (Mixed) لدى **(31) طفلاً بنسبة (65%)** من العينات المأخوذة بالجراحة.
- أظهرت نتائج العلاج حدوث **الشفاء** بعد استكمال الخطة العلاجية لدى **(16) طفلاً بنسبة (33%)، والوفاة لدى (20) طفلاً بنسبة (42%)، والنكس لدى (7) أطفال بنسبة (15%)، وعدم الاستجابة لدى (5) أطفال بنسبة (10%).**
- نلاحظ أنَّ الوفاة حدثت بعد تطبيق خطة العلاج الكيماوي في الأيام (1 و43-44 و71) في خطة (SIOPLE-3 HR)، وفي الأيام (29 و54) في خطة (SIOPLE-3 NR) بسبب التثبط النقوي وإنتان الدم مما يستوجب العناية الداعمة أثناء و بعد تطبيق العلاج وتنبيه الأهل لضرورة الالتزام بإجراءات الوقاية من الإنتانات.
- نلاحظ أنّ عدد الوفيات نتيجة مضاعفات العمل الجراحي كانت (5) وفيات بنسبة 25%،مما يشير لأهمية دراسة تقنيات الاستئصال الجراحي المتّبعة، وتطويرها، ووجود متخصصين في جراحة الكبد.
- تراوحت الفترة الخالية من الأحداث EFS من شهر إلى 5 سنوات من بدء العلاج بمتوسط 2.4±1.8 سنة، وبلغ معدل **الفترة الخالية من الأحداث EFS 5 سنوات لجميع أطفال الدراسة 33.3%**، بينما تراوح وقت حدوث الوفاة من شهر إلى 5 سنوات بمتوسط 3.2±2 سنة اعتباراً من وقت التشخيص، وبلغ معدل **البقيا الكلية OS 5 سنوات لجميع أطفال الدراسة 58%.**

3-2-ألفا فيتوبروتين:

- أظهرت بيانات المقارنة الإحصائية لقيم ألفا فيتوبروتين خلال جميع مراحل العلاج مع نتائج الاستجابة الكلية من شفاء ووفاة وعدم استجابة ونكس، **وجود علاقة بين متوسط ألفا فيتوبروتين خلال مراحل العلاج والاستجابة الكلية**(*P=0.001*).
- أظهرت الدراسة وجود ارتباط وثيق بين انخفاض ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) ونسبة **تراجع حجم الورم**؛ حيث كانت نسبة تراجع حجم الورم **(56%)** عند الأطفال الذين انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين لديهم **لأكثر من log2** ، مقارنةً بنسبة تراجع حجم الورم **(32%)** عند الأطفال الذين انخفضت قيم ألفا فيتوبروتين لديهم **لأقل من log 1**(*P=0.001*).
- أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً في قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص لدى جميع الأطفال **دون** وجود أهمية احصائية **لمتوسط قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص** مع معدل (EFS) و(OS).
- تراجع متوسط ألفا فيتوبروتين من(181446) نغ/مل عند التشخيص إلى (29967) نغ/مل بعد **تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي**. وأثبتت دراستنا أنّ معدّل **EFS** كان أعلى عند الأطفال الذيم تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لـ (3.3%) وأكثر من log 1 من القيمة عند التشخيص (*P=0.001*)، كما أثبتت دراستنا أنّ معدّل البقيا الكلية **OS** كان أعلى عند الأطفال الذين تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لـ (12%) وأكثر من log 1 من القيمة عند التشخيص (*P=0.001*)؛ وهذا يؤكد ارتباط معدّل(OS) و(EFS) بنسبة انخفاض ألفا فيتوبروتين بعد حلقتي العلاج الكيماوي.
- تراجع متوسط ألفا فيتوبروتين من (29967) نغ/مل بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي إلى (16160) نغ/مل بعد **الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative)**. وأثبتت دراستنا أنّ معدّل EFS كان أعلى عند الأطفال الذين تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لـ (15%) (*P=0.04*)، كما أثبتت دراستنا أنّ معدّل البقيا الكلية OS كان أعلى عند الأطفال الذين تراجعت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لـ (19%) (*P=0.005*)، وهذا يؤكد ارتباط معدّل (OS) و(EFS) بنسبة انخفاض ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل الجراحي.
- تراجع متوسط ألفا فيتوبروتين من(16160) نغ/مل بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي إلى (670) نغ/مل بعد **الاستئصال الجراحي**. على الرغم من ارتفاع متوسط قيم ألفا

فيتوبروتين لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات، إلّا أن معدل (EFS) و(OS) لم يتأثر بتراجع قيم ألفا فيتوبروتين.

- ارتفع متوسط ألفا فيتوبروتين من(670) نغ/مل بعد الاستئصال الجراحي إلى (9353) نغ/مل بعد **الانتهاء من العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي**. فسرنا ذلك بوجود أطفال خضعوا للخطة العلاجية بعد العمل الجراحي دون الخضوع للاستئصال الجراحي نظراً لعدم القدرة على التداخل الجراحي إضافة لحدوث النكس لدى بعض الأطفال. وعلى الرغم من ارتفاع متوسط قيم ألفا فيتوبروتين لدى الأطفال الذين حدثت لديهم الاختلاطات، إلّا أن معدل EFS وOS لم يتأثر بتراجع قيم ألفا فيتوبروتين.

3-3-الفترة الخالية من الأحداث EFS والبقيا الكلية OS:

3-3-1-بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative):

- أثبتت دراستنا وجود علاقة بين تراجع قيم ألفا فيتوبروتين بعد حلقتي العلاج الكيماوي ومعدل EFS، حيث كان معدّل EFS (60%) عند الأطفال الذين انخفض لديهم مستوى ألفا فيتوبروتين **لأكثر من 1 log** بعد حلقتي العلاج الكيماوي؛ بينما كان معدّل EFS (5%) عند الأطفال الذين انخفض لديهم مستوى ألفا فيتوبروتين **لأقل من 1 log** بعد حلقتي العلاج الكيماوي.
- أثبتت دراستنا وجود علاقة بين تراجع قيم ألفا فيتوبروتين بعد حلقتي علاج كيماوي ومعدل OS، حيث كان معدّل OS (80%) عند الأطفال الذين انخفض لديهم مستوى ألفا فيتوبروتين **لأكثر من 1 log** بعد حلقتي العلاج الكيماوي؛ بينما كان معدّل OS (44%) عند الأطفال الذين انخفض لديهم مستوى ألفا فيتوبروتين **لأقل من 1 log** بعد حلقتي العلاج الكيماوي. كما يوضح الجدول (3-1)

الجدول (3-1): علاقة EFS وOS مع انخفاض ألفا فيتوبروتين بعد حلقتي علاج كيماوي

	الفترة الخالية من الأحداث EFS		البقيا الكلية OS	
log 1 ≥ n°=18	% 5	P-Value	% 44	P-Value
log 1 < n°=25	%60	*0.001	%80	*0.001*

3-3-2-بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي(Preoperative):

- أثبتت دراستنا وجود علاقة بين تراجع قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) ومعدل EFS؛ حيث كان متوسط ألفا فيتوبروتين عند الأطفال الذين لم تحدث لديهم اختلاطات **(324) نغ/مل**، مقارنة مع متوسط ألفا فيتوبروتين عند الأطفال الذين حدثت لديهم اختلاطات **(29495) نغ/مل** (*P=0.001*). كما كان متوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتوبروتين عند الأطفال الذين لم تحدث لديهم اختلاطات (15%) مقارنةً مع متوسط النسبة المئوية المتبقية عند الأطفال الذين حدثت لديهم اختلاطات (37%) (*P=0.04*). لكن لم يكن هناك دلالة إحصائية للتراجع اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين.
- أثبتت دراستنا وجود علاقة بين تراجع قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) ومعدل OS، حيث كان متوسط ألفا فيتوبروتين عند الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة **(12393) نغ/مل**، مقارنة مع متوسط ألفا فيتوبروتين عند الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة **(31226) نغ/مل** (*P=0.001*). كما كان متوسط النسبة المئوية المتبقية من قيم ألفا فيتوبروتين عند الأطفال الذين لم تحدث لديهم الوفاة **(19%)** مقارنةً مع متوسط النسبة المئوية المتبقية عند الأطفال الذين حدثت لديهم الوفاة **(59%)** (*P=0.005*). لكن لم يكن هناك دلالة إحصائية للتراجع اللوغاريتمي لقيم ألفا فيتوبروتين.

3-4-مقارنة الدراسة مع الدراسات المرجعية

3-4-1-المقارنة مع دراسة فوكوزاوا في اليابان:

هل نستطيع التنبؤ بإنذار الورم الأرومي الكبدي القابل للاستئصال من خلال انخفاض المستوى المصلي من ألفا فيتوبروتين خلال فترة العلاج الكيماوي قبل الجراحة؟ [38]

Can we predict the prognosis of resectable Hepatoblastoma From serum alpha-fetoprotein response during preoperative chemotherapy?

كان الهدف دراسة علاقة انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق العلاج الكيماوي قبل الاستئصال الجراحي في إنذار الورم الأرومي الكبدي. اختير (14) طفلاً مشخصاً بالورم الأرومي الكبدي في الفترة الزمنية الممتدة من (1991 إلى 2011). يوضح الجدول (3-2) الخصائص الرئيسة للأفراد المشاركين في الدراسة ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الجدول (3-2): متغيرات دراسة فوكوزاوا ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الخصائص		دراستنا n°=48	دراسة فوكوزاوا n°=14	
الجنس	الذكور	(%62) 30	(%71) 10	
	الإناث	(%38) 18	(%29) 4	
PRETEXT	I	-	(%7) 1	
	II	(%2) 1	(%50) 7	
	III	(%42) 20	(%14) 2	
	IV	(%56) 27	(%29) 4	
	M_{1p}	(%17) 8	(%7) 1	
العلاج		SIOPEL-3	JPLT91B1/CITA	
متوسط النسبة المئوية لتراجع حجم الورم بعد شوطين من العلاج الكيماوي		-	%49	
متوسط النسبة المئوية لتراجع حجم الورم بعد إنهاء Preoperative		%43	-	
متوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص		181446	A 240000	B 375000
متوسط النسبة المئوية لانخفاض ألفا فيتوبروتين بعد حلقة/حلقتين من العلاج الكيماوي		%24	A %7.28	B %17.05
متوسط النسبة المئوية لانخفاض ألفا فيتوبروتين بعد إنهاء Preoperative		%27	A %1.42	B %7.55

- من خلال المقارنة بين دراسة فوكوزاوا ودراستنا نلاحظ تقارباً في نسبة إصابة الذكور إلى الإناث، ونلاحظ وجود تفاوت في التصنيف المرحلي بين دراسة فوكوزاوا ودراستنا؛ حيث لم يكن لدينا أي طفل في مرحلة (PRETEXT I) مقابل طفل واحد في دراسة فوكوزاوا، وكان عدد الأطفال في مرحلة (PRETEXT II) (7) أطفال في دراسة فوكوزاوا مقابل طفل واحد في دراستنا، وربما يُفسِر هذا التفاوت ارتفاع نسبة الوفاة لدينا. بالإضافة إلى وجود اختلاف في إستراتيجية العلاج المتبعة في دراسة فوكوزاوا.
- تقارب متوسط نسبة تراجع حجم الورم بعد العلاج الكيماوي بين دراستنا ودراسة فوكوزاوا، مع اختلاف زمن المقارنة؛ حيث قمنا بمقارنة تراجع حجم الورم بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) وليس بعد حلقتي علاج، وذلك لعدم توّفر دراسة شعاعية لدينا بعد حلقتي العلاج.
- من خلال المقارنة بين دراسة فوكوزاوا ودراستنا لُوحظ **ارتفاع متوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص** في الدراسة اليابانية مقارنةً مع دراستنا، لكن **كان متوسط النسبة المئوية لانخفاض ألفا فيتوبروتين أكبر** بعد حلقة من العلاج الكيماوي وبعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) في دراسة فوكوزاوا.
- تشابهت نتائج الدراسة اليابانية مع دراستنا في إثبات ارتباط انخفاض مستوى ألفا فيتوبروتين بعد العلاج الكيماوي بشكل وثيق مع الاستجابة للعلاج والإنذار، حيث تشير بيانات المجموعة (B) في دراسة فوكوزاوا مقارنةً مع المجموعة (A)، إلى **أنّ قيم ألفا فيتوبروتين عند التشخيص كانت أعلى ونسبة الانخفاض كانت أقل** في المجموعة (B) (الذين حدث لديهم نكس) مقارنةً مع المجموعة (A) (الذين لم يحدث لديهم نكس) وهذا مشابه لما جاء في دراستنا، رغم اختلاف إستراتيجية العلاج بين دراسة فوكوزاوا ودراستنا، وهذا ما يمكّننا من اعتبار ألفا فيتوبروتين عاملاً إنذارياً قوياً في مختلف إستراتيجيات العلاج.

3-4-2-المقارنة مع دراسة نوين في سانت جود:

يتنبأ الانخفاض السريع في قيم ألفا فيتوبروتين المصلية وحجم الورم بالنتائج عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي والخاضعين للعلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي. [39]

Rapid decrease of serum alpha fetoprotein and tumor volume predicts outcome in children with hepatoblastoma treated with neoadjuvant chemotherapy

- كان الهدف دراسة الانخفاض السريع في قيم ألفا فيتوبروتين المصلية وحجم الورم خلال علاج الورم الأرومي الكبد غير القابل للاستئصال الجراحي عند التشخيص. اختير (34) طفلاً مشخصاً بالورم الأرومي الكبدي غير القابل للاستئصال الجراحي في الفترة الزمنية الممتدة من (1991 إلى 2013م). يوضح الجدول (3-3) الخصائص الرئيسة للأفراد المشاركين في الدراسة ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الجدول (3-3): متغيرات دراسة نوين ومقارنتها مع مثيلاتها في دراستنا.

الخصائص		دراستنا n°=48	دراسة نوين n°=34
الجنس	ذكور	(%62.5) 30	(%73) 25
	إناث	(%37.5) 18	(%26) 9
COG/PRETEXT	I	0	**0**
	II	(%2) 1	**0**
	III	(%42) 20	(%56) 19
	IV	(%56) 27	(%44) 15
التشريح المرضي	الظهاري: ميزانشيمي	(%83.4) 40 FNA	(%26) 9
	الظهاري: جنيني		(%20) 7
	الظهاري: مضغي		(%6) 2
	الظهاري: صغير الخلايا		(%14) 5
	مختلط	(%65) 31	(%32) 11
العلاج		SIOPEL-3	POG
متوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص		181446	281570
متوسط ألفا فيتوبروتين بعد حلقتين من العلاج الكيماوي		29967	7862
متوسط ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل الجراحة		16160	1748
البقيا	على قيد الحياة	(%58) 28	(%79) 27
	وفاة	(%42) 20	(%21) 7

- من خلال المقارنة مع دراستنا لُوحظ ارتفاع متوسط ألفا فيتوبروتين عند التشخيص(**281570**) **نغ/مل** في دراسة نوين مقارنةً مع دراستنا (181446) **نغ/مل**؛ بينما انخفض ألفا فيتوبروتين بعد حلقتين من العلاج الكيماوي وبعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي بشكل أكبر في دراسة نوين.
- تشابهت نتائج دراسة نوين مع دراستنا في إثبات أنّ الأطفال الذين حصل لديهم الانخفاض في قيم ألفا فيتوبروتين لأكثر من (90%) ما يعادل أكثر من 1 log بعد شوطين من العلاج الكيماوي لديهم معدل (EFS) و(OS) أعلى من الأطفال الذين انخفضت لديهم قيم ألفا فيتوبروتين لأقل من (90%).
- لم يتأثر معدل كلٍّ من (EFS) و(OS) في دراسة نوين مع التغيرات في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي بشكل معاكس لدراستنا، حيث تأثر معدل كلٍّ من (EFS) و(OS) في دراستنا بمتوسط قيم ألفا فيتوبروتين ونسبة انخفاضها بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي.
- لم يتأثر معدل كلٍّ من(EFS) و(OS) في دراسة نوين بشكل مشابه لدراستنا مع التغيرات في قيم ألفا فيتوبروتين بعد الاستئصال الجراحي وبعد العلاج الكيماوي بعد العمل الجراحي، كما يوضح الجدول (3-5).

الجدول (3-4): مقارنة بين دراستنا ودراسة نوين في علاقة AFP مع OS وEFS

ألفا فيتوبروتين	**الفترة الخالية من الأحداث EFS**		**البقيا الكلية OS**	
	دراستنا	**دراسة نوين**	**دراستنا**	**دراسة نوين**
عند التشخيص	×	×	×	×
بعد حلقتين	تأثر	تأثر	تأثر	تأثر
بعد انهاء preoperative	تأثر	×	تأثر	×
بعد الاستئصال	×	×	×	×
بعد انهاء postoperative	×	×	×	×

- إنّ التشابه في النتائج بين دراسة نوين ودراستنا رغم اختلاف استراتيجية العلاج، يؤكد دور ألفا فيتوبروتين، وعلاقته بالاستجابة للعلاج والإنذار عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي باختلاف إستراتيجيات العلاج المتّبعة.

الجزء الثالث: الخاتمة

1-الاستنتاج:

- أثبتت الدراسة أهمية قيم ألفا فيتوبروتين بعد تطبيق حلقتين من العلاج الكيماوي وبعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، حيث تقدم معلومات جيدة حول الاستجابة للعلاج والإنذار، فقد بينت الدراسة حدوث تراجع بحجم الورم (51%) عند انخفاض قيم ألفا فيتوبروتين لأكثر 1 log من بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative).
- أثبتت الدراسة أنّ تراجع قيم ألفا فيتوبروتين لـ (3.3%) وأكثر من 1 log من القيمة البدئية، ولـ (12%) وأكثر من 1 log من القيمة البدئية بعد شوطين من العلاج الكيماوي يترافق مع معدلات أعلى لكلٍ من (EFS) و (OS) على التوالي، كما أنّ تراجع قيم ألفا فيتوبروتين لـ (15%) و لـ (19%) بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي (Preoperative) يترافق مع معدّلات أعلى لكلٍ من (EFS) و(OS) على التوالي؛ بينما تفيد قيم ألفا فيتوبروتين خلال مراحل العلاج المختلفة في مراقبة الاستجابة للعلاج وحدوث النكس.

2-صعوبات البحث:

صعوبة المتابعة في بعض الحالات، وانقطاع بعض المرضى عن المتابعة في مراحل متقدمة من العلاج.

3-التوصيات والمقترحات:

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

1- ضرورة إجراء دراسات عن تقنيات العمل الجراحي لاستئصال الورم الأرومي الكبدي، وتوفير أطباء أخصائيين في جراحة الأورام عند الأطفال، وجراحة الكبد، للتقليل من اختلاطات العمل الجراحي وبالتالي التقليل من الوفيات.

2- أهمية إجراء معايرة المستوى المصلي لألفا فيتوبروتين بعد حلقتي علاج كيماوي، لما له من دور هام في التنبؤ بالاستجابة للعلاج والإنذار.

3- ضرورة متابعة الأطفال بشكل وثيق خاصة بعد تطبيق العلاج الكيماوي وتوفير كل مستلزمات العناية أثناء وبعد العلاج من بنية تحتية، وكادر تمريضي، وضرورة توعية أهالي الأطفال المرضى حول اختلاطات العلاج الكيماوي.

- **على مستوى المجتمع:**

1- إقامة دورات توعية لأمهات الأطفال 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 ونسبة البقيا.

2- إقامة دورات توعية لأهل الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي حول إجراءات الوقاية من الإنتانات كالنظافة الشخصية واستخدام الكمامات الطبية، والاعتناء بالنخور السنية لتجنب الإصابة بإنتان الدم.

- **على مستوى البحث العلمي:**

إجراء دراسات تشمل المقارنة بين الإستراتيجيات العلاجية المتاحة.

4-موجز:

أثبتت الدراسة علاقة قيم ألفا فيتوبروتين ونسبة انخفاضها بعد حلقتين من العلاج الكيماوي قبل العمل الجراحي، وبعد الانتهاء من العلاج الكيماوي قبل الجراحي بالاستجابة للعلاج، ودورها كعامل إنذاري عند الأطفال المصابين بالورم الأرومي الكبدي؛ بينما تفيد مراقبة قيم ألفا فيتوبروتين خلال مراحل العلاج المختلفة في مراقبة الاستجابة للعلاج والتنبؤ بحدوث النكس، وهذا سيساهم في تحسين معدل البقيا ونوعية الحياة لدى المرضى؛ مما يقلل من العبء الاقتصادي من حيث انخفاض المِراضة والوفيات، وذلك عبر تضافر الجهود المبذولة من قبل الكادر الطبي، والأهل لتقديم العناية المثلى لهؤلاء المرضى.

المراجع

1. Darcy DG, Honeyman JN, La Quaglia MP. Liver Tumors. InPediatric Surgery: General Pediatric Surgery, Tumors, Trauma and Transplantation 2021 Mar 3 (pp. 909-929). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg...
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. 2013. National Cancer Institute. Bethesda, MD.
3. Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors of childhood. Human pathology. 1983 Jun 1;14(6):512-37.
4. Pritchard J, Brown J, Shafford E, Perilongo G, Brock P, Dicks-Mireaux C, Keeling J, Phillips A, Vos A, Plaschkes J. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach—results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. Journal of clinical oncology. 2000 Nov 15;18(22):3819-28.
5. Hager J, Sergi CM. Hepatoblastoma. Exon Publications. 2021 Apr 6:145-64.
6. Kenney LB, Miller BA, Ries LA, Nicholson HS, Byrne J, Reaman GH. Increased incidence of cancer in infants in the US: 1980-1990. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1998 Apr 1;82(7):1396-400.
7. Tanimura M, Matsui I, Abe J, Ikeda H, Kobayashi N, Ohira M, Yokoyama M, Kaneko M. Increased risk of hepatoblastoma among immature children with a lower birth weight. Cancer research. 1998 Jul 15;58(14):3032-5.
8. Feusner J, Plaschkes J. Hepatoblastoma and low birth weight: a trend or chance observation?. Medical and pediatric oncology. 2002 Nov;39(5):508-9.
9. Reynolds P, Urayama KY, Von Behren J, Feusner J. Birth characteristics and hepatoblastoma risk in young children. Cancer. 2004 Mar 1;100(5):1070-6.
10. Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T, Tsuchida Y, Tanimura M, Nishida H, Takahashi N, Fujimura M, Tokunaga Y. Case-control study of perinatal factors and hepatoblastoma in children with an extremely low birthweight. Pediatrics International. 2000 Oct 29;42(5):492-8
11. Ansell P, Mitchell CD, Roman E, Simpson J, Birch JM, Eden TO, United Kingdom Childhood Cancer Study Investigators. Relationships between perinatal and maternal characteristics and hepatoblastoma: a report from the UKCCS. European journal of cancer. 2005 Mar 1;41(5):741-8.
12. Buckley JD, Sather H, Ruccione K, Rogers PC, Haas JE, Henderson BE, Denman Hammond G. A case-control study of risk factors for hepatoblastoma. A report from the Childrens Cancer Study Group. Cancer. 1989 Sep 1;64(5):1169-76.
13. Pang D, McNally R, Birch JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. British journal of cancer. 2003 Feb;88(3):373-81.
14. Sorahan T, Lancashire RJ. Parental cigarette smoking and childhood risks of hepatoblastoma: OSCC data. British journal of cancer. 2004 Mar;90(5):1016-8.
15. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. American journal of epidemiology. 2006 May 1;163(9):818-28

16. Nathan DG, Oski FA. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier/Saunders; 2015.

17. Chen WJ, Lee JC, Hung WT. Primary malignant tumor of liver in infants and children in Taiwan. Journal of pediatric surgery. 1988 May 1;23(5):457-61.

18. Zimmermann A, Malogolowkin M, Perilongo G, Schweinitz D, editors. Pediatric liver tumors. Springer Science & Business Media; 2011 Jan 18.

19. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. Nature Reviews Cancer. 2008 Dec;8(12):915-28.

20. Tomlinson GE, Douglass EC, Pollock BH, Finegold MJ, Schneider NR. Cytogenetic evaluation of a large series of hepatoblastomas: Numerical abnormalities with recurring aberrations involving 1q12–q21. Genes, Chromosomes and Cancer. 2005 Oct;44(2):177-84.

21. Ito E, Sato Y, Kawauchi K, Munakata H, Kamata Y, Yodono H, Yokoyama M. Type 1a glycogen storage disease with hepatoblastoma in siblings. Cancer. 1987 May 15;59(10):1776-80.

22. Shapiro P, Ikeda RM, Ruebner BH, Connors MH, Halsted CC, Abildgaard CF. Multiple hepatic tumors and peliosis hepatis in Fanconi's anemia treated with androgens. American Journal of Diseases of Children. 1977 Oct 1;131(10):1104-6.

23. Giacomantonio M, Ein SH, Mancer K, Stephens CA. Thirty years of experience with pediatric primary malignant liver tumors. Journal of Pediatric Surgery. 1984 Oct 1;19(5):523-6.

24. Lack EE, Neave C, Vawter GF. Hepatoblastoma: A clinical and pathologic study of 54 cases. The American journal of surgical pathology. 1982 Dec 1;6(8):693-705.

25. Van Tornout JM, Buckley JD, Quinn JJ, Feusner JH, Krailo MD, King DR, Hammond GD, Ortega JA. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group. Journal of clinical oncology. 1997 Mar;15(3):1190-7.

26. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, Keeling J, Brock P, Maibach R, Pritchard J, Shafford L, Zsiros J, Czaudzerna P, Perilongo G. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. European journal of cancer. 2008 Mar 1;44(4):545-50.

27. McCarville MB, Roebuck DJ. Diagnosis and staging of hepatoblastoma: imaging aspects. Pediatric blood & cancer. 2012 Nov;59(5):793-9

28. Hu HM, Zhang WL, Wang YZ, Zhang Y, Yi Y, Li F, Zhi T, Huang DS. Treatment outcomes for hepatoblastoma children with pulmonary metastasis and extrapulmonary involvement: experience of 36 cases at a single institution. Translational Cancer Research. 2020 Oct;9(10):6402

29. von Schweinitz D. Management of liver tumors in childhood. InSeminars in pediatric Surgery 2006 Feb 1 (Vol. 15, No. 1, pp. 17-24). WB Saunders.

30. Ishak KG, Glunz PR. Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood. Report of 47 cases. Cancer. 1967;20(3):396-422.

31. Zimmermann A. The emerging family of hepatoblastoma tumours: from ontogenesis to oncogenesis. European Journal of Cancer. 2005 Jul 1;41(11):1503-14.

32. Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma. InSeminars in diagnostic pathology 2017 Mar 1 (Vol. 34, No. 2, pp. 192-200). WB Saunders.

33. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B, Hiyama E, Czauderna P, Roebuck DJ, Tiao GM. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). Pediatric radiology. 2018 Apr;48(4):536-54.

34. von Schweinitz D. Hepatoblastoma: recent developments in research and treatment. InSeminars in pediatric surgery 2012 Feb 1 (Vol. 21, No. 1, pp. 21-30). WB Saunders

35. Trobaugh-Lotrario AD, Katzenstein HM. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies. Pediatric blood & cancer. 2012 Nov;59(5):809-12.

36. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, Keeling J, Brock P, Maibach R, Pritchard J, Shafford L, Zsiros J, Czaudzerna P, Perilongo G. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. European journal of cancer. 2008 Mar 1;44(4):545-50.

37. Watanabe K. Current chemotherapeutic approaches for hepatoblastoma. International journal of clinical oncology. 2013 Dec;18:955-61.

38. Fukuzawa H, Urushihara N, Fukumoto K, Mitsunaga M, Watanabe K, Aoba T, Yamoto S, Miyake H, Hasegawa S. Can we predict the prognosis of resectable hepatoblastoma from serum alpha-fetoprotein response during preoperative chemotherapy?. Pediatric surgery international. 2012 Sep;28:887-91.

39. Nguyen R, McCarville MB, Sykes A, Mao S, Wu J, Langham MR, Furman WL. Rapid decrease of serum alpha-fetoprotein and tumor volume predicts outcome in children with hepatoblastoma treated with neoadjuvant chemotherapy. International journal of clinical oncology. 2018 Oct;23:900-7.

40. ماجد أحمد خضر. دراسة العلاقة بينَّ فرط الصفيحات الدموية والهيباتوبلاستوما عند التشخيص لدى الأطفال ومدى تأثرها بالمعالجة المطبقة. مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية. 2020;36(3).

Abstract

Background: Hepatoblastoma is the most common primary liver malignancies in children, and alpha-fetoprotein is considered as basic tumor marker in diagnosis, response to treatment, follow-up, and prognosis in children with Hepatoblastoma.

Objective: The purpose of this study was to determine the relationship of serum level of alpha-fetoprotein with response to treatment and prognosis in children with Hepatoblastoma.

Materials and Methods: A retrospective, cohort study was conducted, included 48 children with Hepatoblastoma who were admitted to the oncology and hematology department at Children's University Hospital in Damascus between 1/1/2008 and 1/1/2018. The study variables included laboratory findings, alpha-fetoprotein values at diagnosis and during the all treatment stages, response to treatment, EFS and OS

Results: Average AFP values were: 181446 ng/ml at diagnosis, 29967 ng/ml after two chemotherapy cycles, 16160 ng/ml after completion of preoperative chemotherapy, 670 ng/ml after surgical resection, and 9353 ng/ml after completion of postoperative chemotherapy.

The study showed a decrease in tumor size for more than 50% when AFP values decreased for more than log 1after completing preoperative chemotherapy (*P=0.001*).

EFS ranged from 1 month to 5 years from the start of treatment (2.4±1.8 years). EFS 5 years rate for all study children was 33.3%, while the time of death ranged from 1 month to 5 years from the time of diagnosis (3.2±2 years). OS rate for all study children was 58%.

A decline in AFP values for 3.3% and more than log 1 from the initial value, and a decline for 12% and more than log 1 from the initial value after two cycles of chemotherapy is associated with higher rates of EFS and OS respectively (*P=0.001*). As well as a decline in AFP values for 15% and for 19% after completing preoperative chemotherapy are associated with higher rates of EFS and OS, respectively (*P=0.005*).While AFP values during the different stages of treatment are useful in monitoring the response to treatment and the occurrence of recurrence.

Conclusion: The study demonstrated the importance of the significant decrease in AFP values after applying two cycles of preoperative chemotherapy and after complete preoperative chemotherapy for response to treatment and as a good prognostic factor, while AFP values during the various stages of treatment are useful in monitoring the response to treatment and predicting the recurrence.

Key words: Hepatoblastoma, Tumor Markers, Prognostic Factor, Alpha-Fetoprotein

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

and scientific research

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Pediatrics

Serum Levels of Alpha-Fetoprotein (AFP) and its Relationship with the Response to the Treatment and Prognosis in Children with Hepatoblastoma.

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

By: Dr. Ammar Yaser Kataish

Supervisor
PhD. M.D. Maged Kheder

2024