

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

رامي الخميس*

عثمان حمدان**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: إنّ نتائج علاج الساركوما العظمية عند الأطفال قد تغيرت بشكل كبير في العقود الأخيرة وقد بلغ معدل البقيا العام عالمياً 70% للورم الموضع و30% للورم مع نقائل عند التشخيص. اكان هدفنا من هذه الدراسة هو مراجعة نتائج العلاج والعوامل الإنذارية التي تؤثر على البقيا الكلية OS لمرضى الساركوما العظمية المعالجين في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

مواد البحث وطرائقه: قمنا بمراجعة استرجاعية لملفات المرضى ما بين عامي 2005 - 2015، شملت الدراسة 28 طفلاً مريضاً مشخّص بورم الساركوما العظمية ومعالج وفقاً لبروتوكول العلاج المعتمد في مستشفى الأطفال الجامعي في تلك الفترة، حيث كل المرضى قد تلقوا علاجاً موحداً تضمن كل من ايفوسفاميد، ايتوبوسيد، سيسبلاتين ودوكسوروبيسين.

النتائج: بعد متابعة المرضى لمدة 60 شهراً بلغ معدل البقيا العام 57.1% و معدل البقيا الخالية من المرض 46.4% لمرضى البحث. شمل البحث 16 أنثى و 12 ذكراً. كان المكان الأكثر شيوعاً كموقع بدئي للورم هو العظام الطويلة حول الركبة (89.2%; n = 25)، 9مرضى كان لديهم نقائل عند التشخيص (8 رئوية و مريض واحد مع نقائل عظمية). العوامل التي تضمنت إنذاراً سيئاً هي وجود النّقايل عند التشخيص وارتفاع عيار ALP إضافة للنكس.

الخلاصة: إنّ العوامل الإنذارية الهامة إحصائياً التي تؤثر على البقيا الكلية هي وجود النّقايل عند التشخيص وارتفاع عيار الفوسفاتاز القلوية والنكس.

كلمات مفتاحية : الساركوما العظمية، الأطفال، الإنذار.

* قسم طب الأطفال، مشفى الأطفال الجامعي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق
 ** رئيس شعبة أمراض الدم و الأورام، مشفى الأطفال الجامعي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق.

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

Ramy Khamis*

Othman Hamdan**

Abstract

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

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

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

Results: After a follow-up of 60 months, patients with osteosarcoma had 5- year overall and event-free survival rates of approximately 57.1 % and 46.4%, respectively. The most common primary site was the long bones around the knee (n = 25; 89.2%).9 patient had metastatic disease at diagnosis (8 patients had metastatic disease to lungs, and 1 had metastatic disease to the bones). In our analysis, adverse prognostic factors were metastases at diagnosis, elevated concentrations of ALP and relapsed disease .

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

Keywords: Osteosarcoma; children; prognosis.

* Department of Pediatrics, University Children's Hospital, Faculty of Medicine, Damascus University

** Head of the Division of Hematology and Oncology, Children's University Hospital, Faculty of Human Medicine, Damascus University

المقدمة:

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

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

الآلية Etiology :

على الرغم من أن الآلية الدقيقة لنشوء الورم غير معروفة إلا أن هناك عوامل معينة ترتبط بها ومنها Smith *et al* (2014,2490):

(1) **نمو العظم:** إن نشوء الساركوما العظمية يرتبط بزيادة

سرعة النمو العظمي وهذا ما يقترحه التالي:

■ معدل الوقوع الأعلى يكون خلال هبة النمو growth

spurt أثناء البلوغ والعمر الوسطي لها 12 سنة لدى

الإناث و16 سنة لدى الذكور

■ الأطفال المصابون بالساركوما العظمية أطول من

أقرانهم

■ المكان الأكثر شيوعاً للإصابة هو كريدوس

metaphase العظام الطويلة الأكثر نمواً في الجسم

وهي النهاية البعيدة للفخذ والقريبة للظنوب.

(2) **عوامل جينية:** الساركوما العظمية ورم معقد من الناحية

الوراثية حيث هناك شذوذات جينية متعددة إضافة إلى

غياب الإزفاءات الصبغية المعروفة ويمكن أن تكون

أستُخدم مصطلح Osteosarcoma للمرة الأولى في أوائل القرن التاسع عشر من قبل Alexis Boyer جراح العائلة الإمبراطورية لنابليون، وتعدُّ أغلب أنماط هذا الورم أورام عالية الخباثة، يحدث المرض عادة لدى المراهقين وصغار البالغين وأشيع ما يتظاهر بألم مكان الورم مع تورم أو بدونه، ويكون المكان الأكثر شيوعاً (Orkin *et al*, 2015, 2023) للورم عادةً في النهاية البعيدة للفخذ ثم النهاية القريبة للظنوب ثم النهاية القريبة للفخذ.

قبل عام 1970 حيث بدأ استخدام العلاج الكيماوي وكان التدبير يعتمد على الجراحة فقط، كانت معدل البقيا العام بحدود 20% ومع استخدام العلاج الكيماوي تحسنت نسبة البقيا حتى 70% في العقود الثلاثة الاخيرة قادت بعض الاكتشافات لفهم أدق للآلية الجزيئية للورم، حيث اكتشف تغير في المورثات الكابحة للورم P53 والمورثة RB1 في مرضى الساركوما العظمية، وكذلك المورثات الورمية MYC, MET, FOS لها دور في نشوء الورم. لكن وعلى العكس من باقي أورام الأطفال لم يحدث تغير هام في معدل البقيا لدى المرضى المصابين بالورم في العقود الثلاثة الأخيرة.

الوبائيات Epidemiology:

تشكل أورام العظام الخبيثة حوالي 6% من إجمالي أورام الأطفال، وتعدُّ الساركوما العظمية أشيع ورم عظمي بدني خبيث يصيب الأطفال مع معدل وقوع سنوي يبلغ 4.8 لكل مليون لدى الأطفال الأقل من 20 سنة في الولايات المتحدة. الوقوع أعلى قليلاً لدى الذكور خاصة الأفرقة والآسيويين أكثر من السكان البيض.

عالمياً معدلات الوقوع قريبة منها في الولايات المتحدة مع استثناء الدول الأفريقية، حيث ترتفع النسبة خاصة في بلدان مثل أوغندا حيث تصل النسبة لـ 6.3 حالة لكل مليون من السكان (Marina *et al*, 2004, 422).

والعظام. تعتبر الأعراض الجهازية نادرة كتظاهر بدئي للورم و لكن عند وجودها لابد من نفي وجود نقائل هامة. الأماكن البدئية للساركوما العظمية ونسبة شيوعها (Bielack et al,2002):

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

الساركوما العظمية موروثية في بعض الحالات النادرة. هذا ويمكن لدراسة المتلازمات الوراثية المؤهبة والتحليل الجيني الدقيق لعينات من الورم إضافة للعوامل البيئية أن تساعد في فهم الآلية الدقيقة لهذا الورم. هناك بعض المتلازمات الوراثية المؤهبة مثل متلازمة Li-Fraumeni و متلازمة Ruthmund-Thomson و متلازمة Werner

(3) **العوامل البيئية Enviromental factors:** وتشمل بشكل أساسي العلاج الشعاعي وزيادة معدل الاستقلاب العظمي كما في داء باجيت.

التظاهرات السريرية Clinical Manifestations

عادة تتواجد الأعراض قبل وضع التشخيص بأشهر وسطياً 3 أشهر، يتظاهر المرضى عادة بالأعراض التالية (Kager et al,2003,2011):



الشكل 1 : ساركوما عظمية بالفخذ لدى طفل 14 سنة.

التقييم التشخيصي Diagnostic Evaluation:

يجب أن تحدد الاستقصاءات مدى امتداد الورم البدئي، وكذلك تكشف وجود النقائل أو غيابها، لذلك يجب أن يجرى لكل المرضى ما يلي (Anninga et al,2011.2431):

- قصة مرضية.

- ألم مكان الورم البدئي 90%
 - تورم موضعي 50%
 - قصر مدى الحركة 45%
 - كسر مرضي 8%
 - انصباب مفصلي (نادراً)
- من المهم الانتباه للموقع والعمر عند التظاهر لأنه يساعدنا في التوجه لتشخيص المرض و تفريقه عن بعض الأمراض مثل آلام النمو Growing Pain وذات العظم والتقي. من الممكن أن تنشأ الساركوما العظمية من أي عظم ولكنها تفضل منطقة الكردوس Metaphyse في العظام الطويلة خاصة في الطرفين السفليين في منطقة حول الركبتين (تشكل <50% من الحالات).

العرض الأكثر شيوعاً للتظاهر هو الألم المستمر والتورم مكان الورم البدئي، ويكون في حوالي 10-20% من الحالات نقائل بعيدة لحظة وضع التشخيص وعادة للرئة

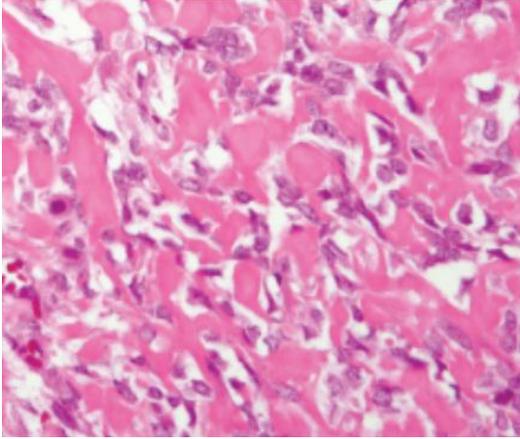


الشكل (2): صورة شعاعية بسيطة يظهر فيها النهاية العلوية لعظم الظنوب مع آفات حالة ومصلبة للعظم معا وتشكل عظمي حديث (السهم المنحني) ومثلث كودمان (السهم المستقيم).

- ومضان عظام بالتكنسيوم 99 المشع و/أو PET SCAN: يساعد في كشف النقائل العظمية.
- تصوير طبقي محوري للصدر عالي الدقة HR CT: يعّد التصوير الطبقي المحوري عالي الدقة الوسيلة الأكثر حساسية لكشف النقائل الرئوية.
- تقييم الوظيفة الكلوية Renal function test وذلك قبل البدء بالعلاج الكيماوي لوجود أدوية سامة للكلية مثل Cisplatin.
- إيكو قلب Echocardiogram قبل البدء بالعلاج الكيماوي لوجود أدوية سامة للقلب كمركبات الأنتراسيكليينات.
- تخطيط سمع بدئي Baseline Audiogram : لوجود مركبات لها سمية سمعية مثل Cisplatin.

- فحص سريري كامل.
- تعداد دم كامل وصيغة CBC ، Creat،Urea ، خماثر الكبد، LDH ، فوسفاتاز قلبية ALP : ترتفع الفوسفاتاز القلبية في 30-50% من الحالات وهذا قد يعدّ علامة إنذار سيء.
- صورة شعاعية بسيطة لكامل العظم المصاب: تُظهر آفة مصلبة وأحيانا حالة للعظم أو كلتيهما في منطقة الكردوس، وقد نشاهد مثلث كودمان Codman triangle والذي ينتج عن امتداد النسيج الرخو الورمي خارج حدود النسيج العظمي المتشكل حديثاً. وقد يحدث تشكّل عظم جديد ضمن خلايا الورم بشكل خطوط عمودية على قشرة العظم لتعطي ما يسمى بمظهر أشعة الشمس Sun burst، وهذا عكس ما يحدث في ساركوما إيونغ، حيث تتشكل خطوط موازية لقشرة العظم تعطي ما يسمى بمظهر قشر البصل Onion skinning.
- MRI لكامل العظم المصاب: يعّد الرنين المغناطيسي الوسيلة التصويرية الأمثل للساركوما العظمية، حيث يساعد الرنين المغناطيسي في تحديد امتداد الورم واشتماله العضلات المجاورة إضافة إلى قدرته على تحديد اكتناف الورم للحزمة الوعائية العصبية للطرف مما يساعد في إمكانية اتخاذ قرار بالمعالجة المنقذة للطرف ويساعد في كشف النقائل القافزة skipped Metastases والتي تُعرّف ببؤر من الساركوما العظمية في العظم المصاب نفسه أو في الجانب المقابل من المفصل القريب من الورم البدئي خارج حدود الورم عيانياً.

Small Round والخلايا العرطلة متعددة النواة
Multinoculated Giant cells ، والخلايا بلازماوية الشكل
Plasmacytoid ، التشكل العظماني Osteoid يعتبر
أساسياً لتشخيص الساركوما العظمية وقد يكون غزيراً أو
بشكل خفيف متفرق (Bacci et al,2001,253).



الشكل (4): صورة بالمجهر الضوئي تظهر ساركوما عظمية عالية الدرجة

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

تصنف الساركوما العظمية نسيجياً إلى أنماط عدّة هي:

(1) الشكل الكلاسيكي Classical Osteosarcoma:

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

- Osteoblastic osteosarcoma
- Chondroblastic Osteosarcoma
- Fibroblastic Osteosarcoma

(2) الساركوما العظمية الموسعة للأوعية Telangiectatic Osteosarcoma:

تشكل 4-11%

(3) الساركوما العظمية صغيرة الخلايا:

تشكل 1-4%.



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

الخزعة النسيجية Biopsy:

في الفترة الأخيرة حلت الخزعة بالإبرة الموجهة biopsy
core needle بدلاً عن الخزعة المفتوحة Open Biopsy
التقليدية خاصة مع تطور تقنيات الأشعة التداخلية مؤخراً،
حيث أظهرت الدراسات أنّ دقتها التشخيصية تصل إلى
90% ، وفيها يتم الدخول بإبرة قياس 14 gauge بتوجيه
الإيكو أو الطبقي المحوري للوصول إلى كتلة الأنسجة
الرخوة المصابة أو الآفات الحالة، أما الخزعة من الآفات
المصلّبة قد تفقد إلى خطأ في التشخيص ويفضل تجنبها.
ذكرت بعض الحالات لإصابة المرض لمسار الإبرة
الخازعة، لذلك من المهم أن يكون مدخل الإبرة بنفس مدخل
الجراحة مستقبلاً حتى يتم
استئصاله (Lanzkowsky,2005,550).

التشريح المرضي Pathology

عيانياً يتظاهر الورم بكتلة تنشأ من منطقة الكردوس ضمن
جوف العظم و تتجاوز قشرة العظم وترتشح بالنسج الرخوة
المجاورة، أما نسيجياً فتأخذ الخلايا العظمية الخبيثة أشكالاً
متعددة pleomorphic أكثرها شيوعاً الخلايا المغزلية،
وتشاهد أيضاً الخلايا الظهارية والمدورة الصغيرة cells

الورم على صور PET SCAN بعد العلاج الكيماوي المبدئي باستجابة نسيجية جيدة لكنها إحصائياً لم تكن هامة في تحسين OS.

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

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

إنّ ارتفاع عيار LDH و ALP تم ربطه مع سوء إنذار الورم في بعض الدراسات، في إحدى الدراسات كان معدل EFS للمرضى مع فوسفاتاز قلبية طبيعية يساوي 88%، في حين انخفض حتى 46% للمرضى الذين كانت مستويات ALP عندهم عالية، لكن في الواقع هناك أمور عدّة تحدّ من فائدة هذه الأنزيمات كعوامل إنذارية منها أنّ الارتفاع في مستوياتها لم يكن يترافق مع إنذار سيء في جميع الدراسات ومنها أنّ ارتفاعهما أبدى ارتفاع خفيف في معدل الخطر النسبي 1.5-2 Relative risk كعامل إنذاري.

بعض العوامل الإنذارية الأخرى التي تم ذكرها في بعض الدراسات هي العمر عند التشخيص والجنس، حيث ارتبط

4) الساركوما العظمية حول السمحاق Periosteal Osteosarcoma:

وتتميز بكونها أوراماً متوسطة إلى عالية الدرجة وتتشأ أغلب هذه الأورام في القسم القريب من الظنوب.

5) الساركوما العظمية جانب العظم Parosteal Osteosarcoma

من الأنماط منخفضة الدرجة وتعالج بالاستئصال الجراحي فقط.

6) الساركوما العظمية داخل اللب منخفضة الدرجة Low grade intramedullary Osteosarcoma

تشكل 2-1% من الأنماط وتأتي مع أعمار أكبر، عادة يكون الاستئصال الجراحي لوحده كافٍ.

العوامل الإنذارية: Prognostic Factors:

A. الساركوما الموضوعة :

تعدّ نسبة النخر الورمي بعد العلاج الكيماوي المشارك أهم عامل إنذاري في الساركوما العظمية غير النقائلية حيث ترتبط نسبة النخر الورمي العالية مع تحسن في البقيا الخالية من المرض EFS ومعدل البقيا العام (Pakos et al,2009,2367).

يشتمل نظام تصنيف النخر الورمي على أربع درجات: حيث يكون في الدرجة الأولى نخرًا قليلاً أو غائباً، وفي الثانية تكون نسبة النخر أقل من 90%، أي الخلايا الورمية الباقية أكثر من 10%، أما الدرجة الثالثة فتكون نسبة النخر أكثر من 90% وفي الرابعة لا توجد خلايا ورمية حيّة، أي نخر 100%. في مرضى الدرجتين 3 و 4 تكون الاستجابة جيدة على العلاج وتكون نسبة الفترة الخالية من المرض DFS بحدود 70-80% أما الدرجتين 1 و 2 فتكون الاستجابة سيئة على العلاج وتترافق مع EFS بحدود 40-50%.

تم دراسة بعض المعايير على الصور الشعاعية حيث يرتبط انخفاض قيمة القبط للمادة المشعة SUV من قبل خلايا

العلاج Treatment:

أولاً: علاج الساركوما العظمية الموضعة Treatment of Localized Osteosarcoma

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

الجراحة Surgery:

المقاربة الجراحية تشمل الخزعة الجراحية Surgical biopsy متبوعاً إما بالجراحة المنقذة للطرف Limb Salvage Surgery أو البتر الجراحي Amputation، علماً أنّ الاستئصال الكامل للورم يعدّ الهدف الأساسي للجراحة. أثناء الجراحة يجب أن يُزال الورم كاملاً عيانياً ومجهرياً مع حواف سليمة من النسيج الطبيعي لمنع النكس الموضعي، حيث أنّ الحواف المصابة وقلة النخر الورمي تترافق مع معدل نكس موضعي أعلى (Harris et al,1988,3641).

تشمل مضادات استئطباب الجراحة المنقذة للطرف كل من:
(1) اكتتاف الورم للحزمة العوائية العصبية للطرف.
(2) إنزراعات ورمية ضمن البنى المجاورة بسبب كسر مرضي.

(3) عدم كفاية النسيج الرخوة المحيطة للإغلاق الجراحي. في العقود الأخيرة، حوالي 85% من المرضى المصابين أجروا الجراحة مع المحافظة على الطرف. إذا تم تحقيق حواف سليمة كافية فإنّ معدل النكس الموضعي بعد الجراحة المنقذة والبتر متساوي.

الجنس المذكور والأعمار الأكبر بإنذار أسوأ، ذكر أيضاً أنّ زيادة نسبة مشعر كتلة الوزن المتمثلة في حساب BMI عند التشخيص ارتبطت أيضاً بإنذار أسوأ.

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

B. الساركوما العظمية النقائلية و الناكسة:

ينخفض معدل البقاء العام OS بعد النكس ليصل إلى 25% تقريباً، و يعدّ العامل الإنذاري الأكثر أهمية في النكس هو القدرة على إجراء استئصال جراحي كامل لمواقع الورم كافة، في النكس الرئوي المعزول يتأثر الإنذار بشكل هام بعدد النقائل الرئوية وفيما إذا كانت بجهة واحدة او بالجهتين حيث أنّ وجود أكثر من نقيلة رئوية يحمل إنذاراً سيئاً. طول فترة الهجوع قبل النكس تعدّ أيضاً عاملاً إنذارياً حيث أنّ النكس في أول 24 شهراً يحمل إنذاراً سيئاً (Kempf et al,2005,559).

النكس الموضعي Local relapse يحمل إنذاراً سيئاً للغاية مع بقيا بين 0-15% وذلك أنه غالباً ما يترافق مع نقائل رئوية بشكل متزامن أو متأخر (25).

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

يسبق المعالجة الجراحية عادة علاج كيميائي ما قبل الجراحة Preoperative Chemotherapy و يعتبر تأخير الجراحة حتى إعطاء العلاج الكيميائي المشارك Neoadjuvant Chemotherapy هو المقاربة المعيارية. المعالجة الكيميائية قبل العمل الجراحي لها عدة فوائد (Ferarri et al,2005,8852):

- 1) إنقاص الوزمة حول الورم وتقليص حجم الورم وبالتالي تصبح الجراحة أسهل وأقل عدوانية.
 - 2) القضاء على النقائل المجهرية Micrometastases التي تكون موجودة عادةً في 80-90% من الحالات.
 - 3) تقييم حساسية الورم البدئي على العلاج الكيميائي والتي لها قيمة إنذارية مهمة ، حيث أنّ معدل نخر ورمي أكثر من 90% يعتبر علامة استجابة جيدة Good Response
- يحدد نوع العمل الجراحي بموقع الورم وحجمه وامتداده لخارج العظم، و وجود نقائل بعيدة، وعمر المريض، والنضج الهيكلي، وخيار المريض. إذا كانت المعالجة المنقذة للطرف لاتحقق استئصالاً كاملاً للورم، عندها يستطب البتر.

معايير استخدام الجراحة المنقذة للطرف Limb Sparing Surgery Guidelines:

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

المعالجة الكيميائية Chemotherapy

إنّ استخدام العلاج الكيميائي في التدبير نتج عنه تحسن هام في فترة البقاء الخالية من المرض Disease-free survival. (Marina et al,2016.1396) حيث إنّ أكثر المرضى الذين لديهم استجابة جيدة Good response هم الذين لديهم نخر ورمي < 90% (درجة III+IV) و هؤلاء

ضمن خطة تسمى إختصاراً MAP. وكذلك من الأدوية التي أظهرت فعالية تجاه الساركوما العظمية هي: إيفوسفاميد Ifosfamide وإيتوبوسيد Etoposide، لكن لم يظهر استخدامها في البداية لمعالجة الورم الموضّع غير النقائلي زيادة في معدل البقاء. (Goorin et al,2002,426)

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

إنّ درجة النخر الورمي Necrosis التالية للعلاج الكيميائي الأولي هي مشعرٌ إنذاريّ مستقلٌّ هامٌ للتنبؤ بمعدل البقاء العام وبالفترة الخالية من المرض حيث تعكس مقاومة الورم على العلاج الكيميائي.

تقسم الاستجابة النسيجية للساركوما العظمية بعد العلاج الكيميائي المشترك إلى أربع درجات :

i. الدرجة I نخر ورمي $\geq 50\%$

ii. الدرجة II نخر ورمي $< 50\%$

iii. الدرجة III نخر ورمي $< 90\%$

iv. الدرجة IV نخر ورمي 100%

المرضى الذين لديهم استجابة جيدة Good response هم الذين لديهم نخر ورمي < 90% (درجة III+IV) و هؤلاء

في أكثر من 85% من الحالات يحدث النكس في الرئتين، وفي نسبة مهمة من المرضى فإنّ الرئتين هي المكان الوحيد للنكس. يعتبر إنذار نكس الساركوما العظمية سيئاً جداً، المرضى الذين أجري لهم استئصال جراحي لكامل أماكن النكس كان الإنذار أفضل من الذين لم يجز لهم استئصال كامل.

لايعرف حتى الآن إذا كان العلاج الكيماوي يحسن البقيا في المرض الناكس، ومن المعالجات المستخدمة ايفوسفاميد بجرعات عالية مع إيتوبوسيد أو بدونه، وكذلك يمكن استخدام Gemcitabine مع Docitaxel.

يمكن أن يستخدم العلاج الشعاعي كإجراء تلطيفي Paliative خاصة مع النقايل العظمية المؤلمة. تم استخدام العلاج الشعاعي بالحزمة المجسمة Stereotactic beam body Radiotherapy بنجاح لعلاج النقايل الرئوية المتعددة عندما لايمكن إجراء العلاج الجراحي.

في بعض دول أوروبا تم استخدام العلاج المناعي الذي المسمى MTP-PE المستخلص من لقاح العصية السلية وأظهر تحسناً في البقيا وتم إضافته إلى البروتوكولات العلاجية لكنه لم يظهر تحسناً في الفترة الخالية من المرض Event-free survival (Meyer et al,2005,2004).

مواد البحث وطرائقه:

تصميم البحث : دراسة وصفية راجعة (Retrospective)
(Descriptive study)

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

تمت العودة إلى أرشيف وأصابير المرضى المُشخّص لهم الساركوما العظمية الذين تلقوا العلاج وحققوا معايير الإدخال في الدراسة، في شعبة الدم والأورام في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة ما بين 2005 حتى 2015.

لديهم معدل بقيا أعلى من ذوي الاستجابة السيئة Poor response.

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

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

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

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

ثالثاً: علاج الساركوما العظمية الناكسة Treatment of Relapsed Osteosarcoma

طريقة البحث:

شمل هذا البحث الأطفال المصابين بالساركوما العظمية المشخصين و المعالجين في شعبة الأورام في مستشفى الأطفال الجامعي في الفترة الزمنية الممتدة ما بين 2005 - 2015.

معايير الإدخال في الدراسة :

✓ الأطفال بعمر 14 سنة فما دون .

✓ عدم تلقي أي علاج سابق .

معايير الاستبعاد من الدراسة :

☒ حالات عدم توفر كامل المعلومات المتعلقة بتفاصيل الورم، وعدم وجود معلومات تؤثّق حالة المرضى بعد 5سنوات من التشخيص من ناحية النكس، ترقى المرض أو الوفاة. فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 28 مريضاً بتشخيص Osteosarcoma.

البروتوكول العلاجي المتّبع لمرضى البحث (بروتوكول (OSTEOSARCOMA 2005):

تمّ تصنيف المرضى إلى أربع مجموعات :

1) الساركوما العظمية القابلة للإستئصال الجراحي الكامل دون نقائل :

◀ قبل الجراحة: علاج كيماوي ب 3 أشواط -VP16 IFO

◀ الجراحة: استئصال تام مجهرياً وذلك في اليوم الـ21-25 من آخر شوط كيماوي

◀ بعد الجراحة: علاج كيماوي بدءاً من اليوم 15 للجراحة حسب الاستجابة للعلاج:

- مجموعة ذات استجابة جيدة (النسبة الوسطية للخلايا الحية أقل من 10%): علاج كيماوي ب 4 أشواط أخرى VP16-IFO

- مجموعة ذات استجابة سيئة (النسبة الوسطية للخلايا الحية أكثر من 10%): علاج كيماوي ب 5 أشواط CIS-ADRIA .

العودة إلى سجلات المرضى الذين شخّص لهم الساركوما العظمية خلال الفترة المذكورة وتوثيق البيانات التالية :

- اسم المريض

- الجنس

- تاريخ التشخيص

- العمر عند التشخيص

- المكان البدئي للورم

- وجود النقائل البعيدة

- نوع التداخل الجراحي

- عيار ALP

- عيار LDH

- تاريخ آخر متابعة

- تاريخ الوفاة

- سبب الوفاة

ثم دراسة العوامل الإنذارية كمايلي :

▪ حساب معدّل البقيا العام ومعدل البقيا الخالية من المرض لمدة 5سنوات لجميع أفراد العينة.

▪ تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعات وفق كل عامل إنذاري.

▪ حساب معدّل البقيا العام لكل مجموعة من المجموعات السابقة.

ذلك من خلال استخدام البرنامج الاحصائي SPSS v22.

هدف البحث :

- حساب معدل البقيا العام والبقيا الخالية من المرض.

- تسليط الضوء على العوامل الإنذارية التي قد تلعب دوراً هاماً في البقيا وتحديد أهميتها: (العمر عند التشخيص، الجنس، الموقع البدئي للورم، وجود نقائل بعيدة، نوع الجراحة المجراة، ارتفاع الفوسفاتاز القلوية وLDH).

عينة البحث :

(2) الساركوما العظمية مع إنتقالات رئوية :

شوط VP16-IFO يتضمن :

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

شوط CIS-ADRIA يتضمن :

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

تطبق الأشواط العلاجية السابقة بفاصل 3 أسابيع.

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

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

- البقيا الخالية من المرض (Event Free Survival) (EFS) : من تاريخ الدخول في الدراسة حتى حدوث النكس أو ترقى المرض.

الطرائق الإحصائية المتبعة:

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

◀ قبل الجراحة: علاج كيماوي ب 3 أشواط VP16- IFO
◀ الجراحة: استئصال تام مجهرياً للورم وذلك في اليوم الـ 21-25 من آخر شوط كيماوي + استئصال كافة النُقائل الرئويّة في نفس الوقت أو في وقت آخر.

◀ بعد الجراحة: علاج كيماوي بدءاً من اليوم 15 للجراحة ب 5 أشواط CIS-ADRIA (تعامل معاملة المجموعة سيئة الاستجابة).

(3) الساركوما العظمية مع إنتقالات عظمية :

◀ قبل الجراحة: علاج كيماوي ب 3 أشواط VP16- IFO، تقيم بعدها الاستجابة بومضان العظام بالتكنسيوم المشع.

◀ الجراحة: استئصال تام مجهرياً للورم البدئي مع استئصال للنُقائل في حال عددها قليل وممكنة الاستئصال، وفي حال عدم إمكانية الاستئصال يعطى علاج شعاعي لأماكن الانتقالات.

◀ بعد الجراحة أو الأشعة: علاج كيماوي بدءاً من اليوم 15 للجراحة ب 5 أشواط CIS-ADRIA (تعامل معاملة المجموعة سيئة الاستجابة).

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

◀ قبل الجراحة : علاج كيماوي ب 3 أشواط VP16- IFO، تقيم بعدها الاستجابة بومضان العظام بالتكنسيوم المشع.

◀ المعالجة الموضوعية تقوم على المعالجة الشعاعية.
◀ بعد الأشعة: علاج كيماوي ب 5 أشواط CIS-ADRIA.

أثناء دراسة ملفات المرضى وجد ارتفاع قيمة ALP لدى 19 مريضاً بنسبة 67.85%، في حين كانت قيم ALP طبيعية لدى المرضى الـ 9 الباقين. وكذلك وجد ارتفاع قيمة LDH لدى 5 مرضى بنسبة 17.85%، في حين كانت قيم LDH طبيعية لدى المرضى الـ 23 الباقين. بلغت مدة متابعة المرضى 60 شهراً تقريباً، خلال فترة متابعة المرضى البالغ عددهم 28 مريضاً حدث ترقى للمرض لدى 3 مرضى (10.71%)، وتمّ توثيق حدوث النكس لدى 11 مريضاً (39.28%)، 7 منهم نكس رئوي معزول و2 منهم موضعي و2 نكس مشترك. حدثت الوفاة لدى 12 مريضاً (42.85%) (11 مريضاً مع حدوث نكس أو ترقى للمرض، مريض واحد دون نكس أو ترقى بسبب قصور كلوي حاد). وقد أكمل 13 مريضاً (46.42%) فترة المتابعة مع هجوع كامل للمرض . Remission

الجدول (1) : نتائج العلاج لدى مرضى البحث خلال فترة المتابعة

النسبة المئوية	عدد الحالات	النتائج
7.14%	2	ترقى المرض مع وفاة
3.57%	1	ترقى المرض دون وفاة
7.14%	2	نكس دون وفاة
32.14%	9	نكس مع وفاة
3.57%	1	وفاة دون نكس أو ترقى
46.42%	13	هجوع للمرض دون نكس أو ترقى أو وفاة
100%	28	المجموع

الإحصاء الوصفي (Description Statistical) :

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

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

- بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :
- تم اختبار الفروق والمقارنة في المتغيرات الكيفية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi - square test) والتعبير عنه ب " X^2 ".
- تم استخدام طريقة Kaplan-Meier لحساب البقيا الكلية (OS) و البقيا الخالية من النكس (RFS) بفواصل ثقة 95% (95% CI) ، و تمت المقارنة بين الفئات باستخدام طريقة log-rank.

النتائج:

بلغ متوسط عمر المرضى المشمولين في البحث 11.25 سنة وقد تراوحت الأعمار ما بين 8 - 14 سنة. بلغ عدد الذكور في عينة البحث 12 مريضاً بنسبة 42.85%، في حين بلغ عدد الإناث 16 مريضةً بنسبة 57.14%. كان الموقع البدئي الأكثر شيوعاً للورم هو العظام الطويلة حول الركبة خاصة عظم الفخذ حيث بلغ 19 حالة بنسبة 67.85%، 4 حالات كانت الإصابة البدئية في عظم الظنوب، حالتان في عظم العضد وحالتان في عظم الشظبية و حالة وحيدة في الفقرات. بلغ عدد المرضى مع نقائل عند التشخيص في عينة البحث 9 مرضى بنسبة 32.14%، منهم 8 بنقائل رئوية ومريض واحد مع نقائل عظمية، في حين بلغ عدد المرضى بدون نقائل 19 مريضاً بنسبة 67.85%.

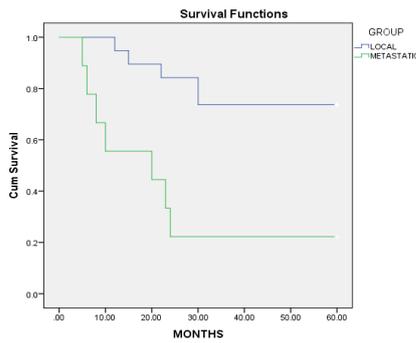
الجنس:

حدثت الوفاة لدى 5 مرضى من أصل 12 مريضاً ذكراً أي بنسبة 41.6%، في حين حدثت الوفاة لدى 7 مرضى من أصل 16 من المرضى الإناث أي بنسبة 43.75%. لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية لـ 5 سنوات بين المرضى الذكور والإناث حيث كانت قيمة P-value تساوي 0.734 ($P>0.05$)، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لجنس المريض على البقيا الكلية للساركوما العظمية.

الموقع البدئي للورم:

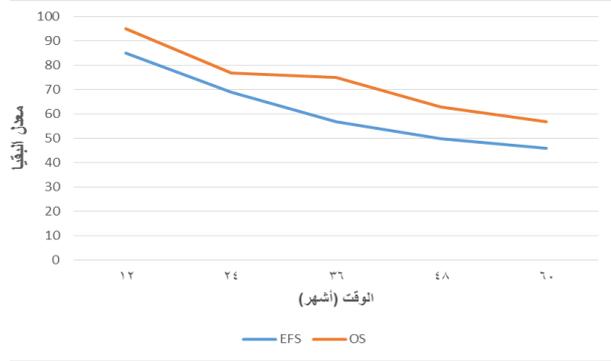
حدثت الوفاة لدى 9 مرضى كان الورم البدئي لديهم بالفخذ، و3 مرضى كان الورم البدئي لديهم بكل من الظنبوب والعضد وال فقرات. لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية لـ 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظمية بعد تصنيف المرضى حسب الموقع التشريحي البدئي للورم حيث كانت قيمة P-value تساوي 0.236 ($P>0.05$)، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً للموقع التشريحي البدئي للورم على البقيا الكلية OS.

النقائل:



الشكل (6): منحنى البقيا الكلية لمرضى البحث حسب وجود النقائل وفق Kaplan-Meier

حدثت الوفاة لدى 7 مرضى من أصل 9 مرضى كان لديهم نقائل عند التشخيص، أي بنسبة 77.7%، وحدثت الوفاة



الشكل (5) : منحنى البقيا الكلية و البقيا الخالية من المرض (اختطاط Kaplan-Meier) لجميع مرضى البحث

بتحليل بيانات الجدول السابق نجد أنه بلغ عدد المرضى الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث نكس أو ترقى للمرض أو وفاة 13 مريضاً. وبالتالي فإنّ معدّل البقيا الخالية من المرض (5-year EFS) هي: 46.4%.

وبلغ عدد المرضى الذين أكملوا 5 سنوات دون حدوث وفاة 16 مريضاً. وبالتالي فإنّ معدّل البقيا الكلية (5-year OS) هي: 57.1%.

دراسة العوامل الإنذارية:

تمت دراسة العوامل الإنذارية إحصائياً باستخدام اختبار كاي مربع (Chi – square test) وتمت اعتماد قيمة P-VALUE الأقل من 0.05 كقيمة هامة إحصائياً.

العمر:

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

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية لـ 5 سنوات بين المرضى بعمر ≥ 10 سنوات والمرضى بعمر < 10 سنوات ($P=0.563$)، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لعمر المريض عند التشخيص على البقيا الكلية للساركوما العظمية.

ارتفاع عيار LDH:

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

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظمية مع ارتفاع قيمة LDH أو بدونها، حيث كانت قيمة P-value تساوي 0.837 ($P>0.05$)، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لارتفاع LDH على البقيا الكلية للساركوما العظمية.

نوع التداخل الجراحي:

تم إجراء البتر الجراحي لدى 20 مريضاً توفي منهم 7 مرضى في حين أجريت الجراحة المحافظة على الطرف لدى 5 مرضى توفي منهم مريض واحد. لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظمية المعالجين جراحياً بالبتر أو بالجراحة المنقذة للطرف حيث كانت قيمة P-value تساوي 0.36 ($P>0.05$)، أي لم يظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لنوع الجراحة على البقيا الكلية للساركوما العظمية.

أسباب الوفاة :

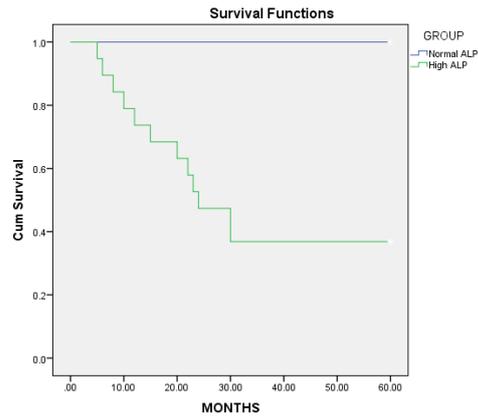
حدثت الوفاة لدى 12 مريضاً من أصل 28 مريضاً بنسبة 42.85% وكانت أسباب الوفاة :

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

لدى 5 مرضى من أصل 19 مريض بدون نقائل عند التشخيص، أي بنسبة 26.3%. وكان هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظمية مع نقائل والمرضى بدون نقائل عند التشخيص حيث كانت قيمة P-value تساوي 0.001 ($P<0.05$)، أي أظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً هاماً لوجود النقائل عند التشخيص على البقيا الكلية للساركوما العظمية، حيث نسبة البقيا ل 5 سنوات لدى المرضى مع نقائل أخفض منها عند عدم وجود نقائل.

ارتفاع عيار ALP:

وجد ارتفاع في عيار ALP عند التشخيص لدى 19 مريضاً من العينة بنسبة 67.8%، وقد حدثت الوفاة لدى 12 مريضاً منهم، أي بنسبة 63.1%. ولم تحدث الوفاة لدى أي مريض من أصل 9 مرضى مع عيار طبيعي لALP. أي هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا الكلية ل 5 سنوات بين مرضى الساركوما العظمية مع ارتفاع قيمة ALP و بدونها حيث كانت قيمة P-value تساوي 0.04 ($P<0.05$) ، أي أظهر التحليل وحيد المتغير (univariate) تأثيراً لارتفاع ALP على البقيا الكلية للساركوما العظمية.



الشكل (7): منحنى البقيا الكلية لمرضى البحث حسب ارتفاع ALP وفق Kaplan-Meier

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية:

تحسن إندار الأطفال المصابين بالساركوما العظمية بشكل كبير منذ إدخال العلاج الكيميائي القائم على سيسبلاتين وأدرياميسين بالإضافة إلى الجرعات العالية من الميثوتريكسات، إلا أنّ الأخيرة لم تكن تطبق في مشفانا في تلك الفترة بسبب عدم توفر الأرضية الملائمة. ومع ذلك، تختلفُ العوامل الإنذارية بين مختلف الدراسات.

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

معدلات البقيا: تمت مقارنة دراستنا مع دراسات عالمية منشورة في مجلات علمية محكمة، الدراسة الأولى أجريت في تابوان نشرت عام 2015 من قبل Hung (Hung et al, 2015) شملت 74 مريضاً مصاباً بالساركوما العظمية بأعمار أقل من 18 سنة والدراسة الثانية كانت في لبنان نشرت 2019 من قبل (Abou Ali et al, 2019) وشملت 38 مريضاً بعمر أقل من 18 سنة كذلك. يوضح الجدول (2) الفروقات بمعدل البقيا العام ومعدل البقيا الخالية من الورم.

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

الجنس: أجريت دراستنا على 28 مريضاً وكانت نسبة إصابة الإناث للذكور 1\1.3، وهذا يخالف الدراسة التايوانية التي أجريت على 74 مريضاً وكانت نسبة إصابة الإناث للذكور 1\0.7 في حين في الدراسة اللبنانية (Abou Ali et

al) التي أجريت على 38 مريضاً كانت النسبة متكافئة 1\1. وهنا أيضاً قد يؤثر اختلاف العينات وشروط الإدخال (بالدراسات السابقة العمر أقل من 18). كان معدل البقيا الإجمالي لدى الذكور والإناث 68% و 89% على التوالي في الدراسة التايوانية مع قيمة P Value = 0.06 وكذلك كان معدل البقيا 56% و 70% على التوالي في الدراسة اللبنانية مع قيمة P Value = 0.48 وبذلك تتفق دراستنا مع الدراستين السابقتين بأنه لا قيمة إنذارية للجنس حيث كانت قيمة P Value < 0.05 في الدراسات الثلاث.

العمر: بلغ متوسط الأعمار في دراستنا 11.25 بينما كان 12.9 و 13.5 في الدراستين اللبنانية والتايوانية على التوالي، بلغ معدل البقيا لمرضى دراستنا بعمر أقل أو يساوي 10 وأكثر من 10 50% و 60% على التوالي دون فرق هام من الناحية الإحصائية (P-value= 0.563)، وكذلك في الدراستين السابقتين كانت قيمة P value أكثر من 0.05 وبالتالي لا أهمية إحصائية.

الموقع البدني للورم: كان المكان الأكثر شيوعاً للإصابة هو العظام الطويلة للطرفين السفليين حول الركبة خاصة الفخذ بنسبة 89.2% من الحالات، وكذلك في الدراسة اللبنانية والتايوانية كان أغلب الإصابات في الطرفين السفليين بمعدل 89% و 79% على التوالي، لكن ذلك ترافق مع عدم وجود علاقة هامة إحصائية بين موقع الورم و البقيا الكلية ل 5 سنوات حيث كانت P-value تساوي 0.35 و 0.54 في الدراستين اللبنانية والتايوانية على التوالي. وفي دراستنا أيضاً لم يكن هناك علاقة هامة إحصائية بين موقع الورم و البقيا الكلية ل 5 سنوات (P=0.12)، وبذلك تتفق دراستنا مع الدراستين السابقتين.

ارتفاع ALP: بلغت نسبة ارتفاع عيار الفوسفاتاز القلوية 67.8% مع معدل بقيا إجمالي 36.8% مقارنة مع معدل

الجدول (2): 5-year OS &EFS مقارنة معدلات البقيا مع

دراسات عالمية			
دراسنا	Hung et al (تاوان)	Abou Ali et al (لبنان)	
سنة النشر	2015	2019	2021
زمن الدراسة	2011-2004	2012-2001	2015-2005
عدد المرضى	74	38	28
OS	%77	%74	%57.1
EFS	%70	%62	%46.4

الاستنتاجات والتوصيات:

- بلغ معدل البقيا العام عند الأطفال المصابين بالساركوما العظمية 57.1% في حين بلغ معدل البقيا الخالية من المرض 46.4%.
- كان الفخذ الموقع البدئي الأكثر شيوعاً للإصابة بالساركوما العظمية عند الأطفال بنسبة 67.8%.
- أهم العوامل الإنذارية حسب دراستنا هي وجود نقائل عند التشخيص وارتفاع قيمة ALP .
- إنَّ الجنس أو العمر عند التشخيص أو الموقع البدئي للورم أو ارتفاع LDH لاتعتبر عوامل إنذارية حسب دراستنا.

الجدول (4) : 5-year OS مقارنة مع دراسات عالمية حول

نسبة المرض الناكس

دراسنا	Hung et al (تاوان)	Abou Ali et al (لبنان)	
عدد المرضى	74	38	28
عدد الناكسين	22	14	11
نسبة الناكس	%29.7	%36.8	%39.2
OS بعد الناكس	%13.3	%19.2	%18.1

- النكس يسيء جداً للإنذار وخفض معدل البقيا العام عند الأطفال المصابين بالساركوما العظمية الناكسين من 57.1% إلى 18.1%.
- التأكيد على أهمية التشريح المرضي لدراسة معدل النخر الورمي لما له من قيمة إنذارية هامة، وكذلك لدراسة حواف القطع الجراحية.

بقيا 100% لدى المرضى طبيعياً العيار مع فرق إحصائي هام (P-value=0.04). في الدراسة اللبنانية لم تدرس العلاقة بين البقيا وعيار ALP أما في الدراسة التايوانية فوجد ALP مرتفعاً لدى 71% من المرضى مع معدل بقيا OS بلغ 68% لدى المرضى مع ارتفاع ALP لكن دون فرق هام من الناحية الإحصائية (P-value=0.07).

الجراحة: تم إجراء البتر لدى 20 مريضاً في دراستنا بنسبة 71% في حين أجري لمريضين في الدراسة التايوانية بنسبة 2.7% وأجري أيضاً لمريضين في الدراسة اللبنانية بنسبة 6% دون تأثير لنوع الجراحة على معدل البقيا العام بالدراسات الثلاث حيث كانت قيمة $P \text{ Value} < 0.05$ في الدراسات الثلاث.

النقائل: بلغ عدد المرضى مع نقائل عند التشخيص في عينتنا 9 مرضى بنسبة 32.1% من المرضى، مع نسبة بقيا OS منخفضة بلغت 22.2% مقابل 73.6% للمرضى بدون نقائل مع قيمة P هامة إحصائياً (0.001). وكانت الرئتان أكثر الأماكن شيوعاً للنقائل. يوضح الجدول (3) نسبة المرض النقائلي مقارنة مع الدراسات السابقة.

النكس: إنَّ أكثر الأماكن شيوعاً لنكس الساركوما العظمية هو الرئتان ثم النكس الموضعي، تم تسجيل 11 حالة نكس في أثناء بحثنا (8 نكس رئوي و2 موضعي و1 مشترك)، أما في الدراسة اللبنانية فحدث النكس لدى 14 مريضاً (8 نكس رئوي و3 موضعي و3 مشترك)، في حين نكس 22 مريضاً بالدراسة التايوانية (14 نكس رئوي و5 موضعي و3 عظمي بعيد). يوضح الجدول (4) نسبة المرض الناكس مقارنة مع الدراسات السابقة.

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

الجدول (3): 5-year OS مقارنة مع دراسات عالمية حول

نسبة المرض النقيلي

دراسنا	Hung et al (تايوان)	Abou Ali et al (لبنان)	
28	74	38	عدد المرضى
32.1%	21.5%	23%	نسبة النقايل
22.2%	25%	42%	OS
0.001	0.001>	0.02	P-value

- التأكيد على الممارسة الأكاديمية عند قبول طفل بورم عظمي خاصة فيما يتعلق بالخزعة التشخيصية (بالإبرة أو خزعة مفتوحة)، وإجراء كافة الاستقصاءات الشعاعية والفحوص المخبرية ثم بدء العلاج الكيماوي Neoadjuvant بعد صدور نتيجة التشريح المرضي.
- ضرورة العمل على أتمتة أرشيف المشفى بشكل جيد بحيث يسهل الوصول إلى العينة المطلوبة.
- ضرورة توفير مراكز علاجية متكاملة تخصصية تهتم بأورام الاطفال في باقي محافظات القطر مماثلة لما هو موجود في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق وذلك لتأمين راحة المرضى وتخفيف الضغط عن مراكز دمشق.

- ضرورة توفير البنى التحتية واللوازم اللوجستية اللازمة لتطبيق البروتوكولات الجديدة بما يوافق ما توصلت إليه الدراسات العالمية خاصة تطبيق الجرعات العالية من الميثوثريكسات.

References

1. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look T, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders;2015.
2. Marina N, Gebhardt M, Teot L, et al: Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 9:422-441, 2004
3. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120:2497-2506, 2014
4. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al: Primary metastatic osteosarcoma: Presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 21:2011-2018, 2003
5. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 20:776-790, 2002
6. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al: Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: Where do we stand? *Eur J Cancer* 47:2431-2445, 2011
7. Lanzkowsky P (2005) Manual of pediatric hematology and oncology, 4th edn. Elsevier, California
8. Bacci G, Briccoli A, Rocca M, et al: Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: Recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Ann Oncol* 14:1126-1134, 2003
9. Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, et al: Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: An international collaboration. *Eur J Cancer* 45:2367-2375, 2009
10. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Juergens H, et al: Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: An analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 23:559-568, 2005
11. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al: Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16:3641-3648, 1998
12. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, et al: Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: A joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 23:8845-8852, 2005
13. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al: Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): An open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:1396-1408, 2016
14. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al: Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A Pediatric Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 20:426-433, 2002
15. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al: Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 23:2004-2011, 2005
16. Hung GY, Yen HJ, Yen CC, Chen WM, Chen PC, Wu HT, Chiou HJ, Chang WH, Hsu HE. Experience of pediatric osteosarcoma at a single institution in Taiwan: Prognostic factors and impact on survival. *Ann Surg Oncol* 2015; **22**: 1080–1087.
17. Abou Ali B, Salman M, Ghanem KM, et al. Clinical prognostic factors and outcome in pediatric osteosarcoma: Effect of delay in local control and degree of necrosis in a multidisciplinary setting in Lebanon. *J Glob Oncol*. 2019;(5):1–8.