الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأورام

تقييمُ فعاليَّةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أوَّلٍ لسرطانِ الرِّئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا النَّقيلي

بحثٌ علميٌّ أُعدَّ لنَيلِ درجةِ الدِّراساتِ العُليا في طبِّ الأورامِ

إعدادُ طالبِ الدِّراساتِ العُليا
رودي نظام انطونيوس

بإشرافِ
الأستاذ الدكتور
آصف ديوب

٢٠٢٥ م – ١٤٤٦ هـ

قرارُ لجنةِ الحُكمِ وتوقيعاتُ لجنةِ المناقشةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا المُوقِّعُ أدناهُ أصرِّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

١. أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشـــاركِ مع جامعةِ دمشـــق، وأنَّني التزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشـرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّـاً أو مضـــموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشـــرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

٢. أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسـهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصـولِ على شـهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشـــق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ أو خارجَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أساتذتي

أتقدّمُ بجزيلِ الشكرِ وعظيمِ التقديرِ إلى أستاذيَ الفاضلِ والمشرفِ الكريمِ **الأستاذ الدكتور آصف ديوب،** الّذي كانَ لتوجيهاتِهِ السديدةِ، وملاحَظاتِهِ القيّمَةِ، ودعمِهِ المُتَواصِلِ، الدّورَ الأكبَرَ في إنجازِ هَذَا العَمَلِ. لقد كانَ لِعلمِهِ الغَزيرِ، وصَبرِهِ اللامحدودِ، وتشجيعِهِ المُستمرِّ، الأثرَ البَالِغَ في إثراءِ هذا البحثِ علميّاً ومنهجيّاً. فكل كلماتِ الشكرِ لا توفِيهِ حَقّهُ، وأدعو الله أن يباركَ لهُ في عِلمِهِ وجهودِهِ.

كما أخصُّ بالشكرِ **أعضاءَ لجنةِ الحِكم** الكرام، لما بذلوهُ من وقتٍ وجَهدٍ في قراءةِ البحثِ ومناقشتِهِ، وما أبدوهُ من ملاحظاتٍ بنّاءةٍ ساهمت في تحسينِ هذا العملِ.

أتوجّهُ أيضاً بالشكرِ **لقسمِ الأورامِ** برئاستِهِ وأعضائِهِ لما أغنى سنواتَ الاختصاصِ بالتوجيهاتِ السديدةِ والإشرافِ المستمرِّ لإعدَادِنا بالطريقةِ الأمثلِ لمواجهةِ الحياةِ العمليّةِ.

عائلتي

أسمى عباراتِ الشُكرِ والامتنانِ إلى عائلتي العزيزةِ، الّتي كانَت لي السّند والدّاعم الأوّل في مسيرتي العلميّةِ والعمليةِ.

إلى **والدي الحبيب،** قدوتي ومصدر إلهامي، الرجل الذي لطالما كان مثالاً يُحتذى بالأخلاق والتضحية، لم يبخل عليّ يوماً حتّى بسنين عمرهِ، وكان دائمًا يدفعني للأمام بثقته وفخره بي.

والدتي الغالية، نبع الحنان والدعاء، الّتي تحمّلت كثيراً لتُسَهِّلَ علينا عبءَ الحياةِ، وكانت دعواتها الصادقة رفيقتي في كلِّ خطوةٍ.

كما لا أنسى **أخي العزيز**- البعيد القريب - الّذي أحَاطني بمَحبّتِهِ، ووقفَ بجانِبِي في كُلِّ لحظةٍ صعبةٍ، فكانَ لِيَ العونَ والراحة.

لكم جميعاً، أهدي هذا العمل المتواضع، تعبيراً عن محبّتي وامتناني، فنجاحيَ هوَ ثمرة تعبَكم ودعمَكم الدائم.

رفاق الطريق

لكم أصدقائي يا من كنتم دائماً سندًا لي، رفاقَ الطريقِ الصّعبِ بدونِكم والسهلِ بوجودِكم، وكلَّ من ساعدني ولو بكلمةٍ طيّبةٍ خلالَ مسيرتِي الطّويلةِ، لكم مِنّي كُلَّ الشكرِ والامتنانِ.

رودي نظام انطونيوس

فهرسُ المحتوياتِ (Table of Contents)

قائمةُ الجداولِ	V
قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانيَّةِ	VI
قائمة الاختصاراتِ	VII
الملخَّص	VIII
الباب الأوَّل: القسمُ التَّمهيديُّ	1
الباب الثاني: القسمُ النظريُّ	**17**
الفصلُ الأوَّل: مقدِّمةٌ عامَّةٌ عن سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا	**18**
١-١-مقدمة	18
٢-١-الآليَّاتُ الأساسيَّةُ لتطوُّرِ سرطان الرئة غيرِ صغيرِ الخلايا	24
٣-١-التَّغيُّراتُ الجينيَّةُ والجُزيئيَّةُ في NSCLC	26
الفصلُ الثَّاني: التَّقييمُ والتَّشخيصُ وتحديدُ المرحلةِ	**30**
١-٢-التَّقييمُ الأوَّليُّ	30
٢-٢-المقاربةُ التَّشخيصيَّةُ وتحديدُ المرحلةِ الشُّعاعيُّ	32
٣-٢-التَّشخيص	35
٤-٢-تحديدُ المرحلةِ (staging)	38
الفصلُ الثَّالثُ: علاجُ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا	**42**
١-٣-العلاجُ الجراحيُّ لمرضى NSCLC	42
٢-٣-علاجُ NSCLC الباكر (stage I–II) والمُتقدِّم موضعيَّاً (stage III)	43
٣-٣-علاجُ NSCLC المتقدِّم	44
٤-٣-العلاجُ الجهازيُّ في ظلِّ غيابِ الطَّفرةِ المُحرِّكةِ أو عدمِ تحديدِها	46
٥-٣-العلاجُ الجهازيُّ في ظلِّ وجودِ طفرةٍ مُحرِّكةٍ	48
الفصلُ الرَّابعُ: البيميتريكسيد لعلاج NSCLC النَّقيلي	**51**
١-٤-مقدِّمة	51
٢-٤-الديناميكا الدَّوائيَّةُ والتَّأثيرُ الدَّوائيُّ السَّريري للبيميتريكسيد	51
٣-٤-العلاجُ في الخطِّ الأوَّلِ	52
٤-٤-علاجُ الصِّيانةِ	54
٥-٤-العلاجُ في الخطَّين الثَّاني والثَّالث	55

٦-٤-التَّحمُّلُ والسَّلامةُ	56
البابُ الثَّالثُ: القسمُ العملي	**58**
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ	**59**
١-١-هدفُ البحثِ	59
٢-١-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ	59
٣-١-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ	61
الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ	**68**
١-٢-الخصائصُ الديموغرافيَّةُ لمرضى البحث	68
٢-٢-خصائصُ الورمِ	71
٣-٢-خصائصُ العلاجِ	74
٤-٢-نتائجُ العلاجِ	75
٥-٢-نتائجُ البقيا	76
٦-٢-الآثارُ الجانبيَّةُ	78
الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بنتائجِ الدِّراساتِ العالميَّةِ	**79**
الفصلُ الرَّابعُ: الخُلاصةُ، والمُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ	**85**
١-٤-الخُلاصةُ	85
٢-٤-المُحدِّداتُ	85
٣-٤-التَّوصياتُ	86
المراجعُ	87
الملاحقُ	94
Abstract	96

قائمةُ الجداولِ (List of Tables)

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــــدول	رقم الصفحة
1	الأعراض التي توحي بوجودِ نقائل	31
2	تصنيفُ TNM المرحليُّ لـ NSCLC وفقاً لـ AJCC الإصدار التَّاسع	39
3	مجموعاتُ المراحلِ الإنذاريَّة لسرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا	41
4	نتائجُ التَّجارُبِ السَّريريَّةِ من المرحلةِ الثَّالثةِ على البيميتريكسيد لعلاجِ NSCLC غيرِ حُرشُفيّ الخلايا	57
5	الحالةُ الأدائيَّةُ وفقاً للمجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG)	62
6	تصنيفُ الاستجابةِ العلاجيَّةِ وفقاً لنظامِ **RECIST 1.1**	65
7	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للفئةِ العمريَّةِ	68
8	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لجنسِ المريض	69
9	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للتَّدخين	69
10	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ ECOG PS	70
11	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ النَّقائلِ	71
12	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمواقعِ النَّقائلِ	72
13	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لحالةِ طفرةِ EGFR	73
14	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ دوراتِ العلاجِ	74
15	توزُّع المرضى وفقاً لأفضلِ استجابةٍ	75
16	نتائجُ البقيا لخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لدى مرضى البحث	76
17	نتائجُ البقيا الخالية من تطور الورم (PFD) وفقاً لحالةِ طفرةِ EGFR	77
18	الآثارُ الجانبيَّةُ المرتبطةُ بالعلاجِ لدى مرضى البحث	78
19	مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ الفعاليَّةِ في بعض الدَّراسات العالمية	82
20	مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ السميَّةِ في بعض الدَّراسات العالمية	84

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية (List of Figures)

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	أكثرُ السَّرطاناتِ شيوعاً في سوريا وفقاً لتقريرِ Global Cancer Observatory لعام ٢٠٢٢	20
2	نظرةٌ عامَّةٌ على أنواعِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا	22
3	العَواملُ السببيَّةُ المُحدِّدةُ للآليَّةِ المُحتملةِ لتطوُّرِ سرطان الرئة غيرِ صغيرِ الخلايا	24
4	الطَّفراتُ المُسرطنةُ في سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا	27
5	صورةٌ مجهريَّةٌ عاليةُ الطَّاقة للسَّرطانِ الغدي والسرطانِ حُرشُفيّ الخلايا	38
6	خوارزميَّةُ تدبيرِ NSCLC المُتقدم دونَ طفرةٍ مُحرِّكةٍ قابلةٍ للاستهدافِ	45
7	تمثيلٌ تخطيطيٌّ لمساراتِ الإشارةِ الرَّئيسيَّةِ التي طُوِّرَت لها موادٌّ مُثبِّطةٌ مُعتمدةٌ من FDA حتَّى الآن	48
8	توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لتصنيفِ ECOG لحالةِ الأداءِ	70
9	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ النَّقائل	71
10	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمواقعِ النَّقائلِ	72
11	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لحالةِ طفرةِ EGFR	73
12	توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ دوراتِ العلاجِ	74
13	توزُّع المرضى وفقاً للاستجابةِ للعلاجِ	75
14	منحنى كابلان–ماير للبقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS)	76
15	منحنى كابلان–ماير للبقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) وفقاً لحالةِ طفرةِ EGFR	77

قائمةُ الاختصاراتِ (List of Abbreviations)

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
AJCC	American Joint Commission on Cancer	اللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشتركةُ للسَّرطانِ
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase	جينُ كيناز اللمفوما الكشمي
CAFs	Cancer-Associated Fibroblasts	أوراماتُ اللِّيفِ المُرتبطةُ بالسَّرطانِ
CT	Computed Tomography	التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	المعاييرُ المُشتركةُ لتصنيفِ الأحداثِ الضَّارَّةِ
DCR	Disease Control Rate	معدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ
DHFR	Dihydrofolate Reductase	إنزيمُ ثنائي هيدروفولات ريدوكتاز
ECM	Extracellular Matrix	المصفوفةُ خارج الخليَّةِ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	المجموعةُ التعاونيَّةُ الشرقيَّةُ لعلمِ الأورام
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	مُستَقبِلُ عاملِ النموِ البُشرَويّ
FDA	Food and Drug Administration	إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ
GARFT	Glycinamide Ribonucleotide Formyltransferase	فورميل ترانسفيراز غليسيناميد ريبونوكليوتيد
GGT	Gamma Glutamyl Transpeptidase	غامًا غلوتاميل ترانسببتيداز
ICIs	Immune Checkpoint Inhibitors	مثبطاتُ نقاطِ التَّفتيشِ المناعي
IHC	Immunohistochemistry	التَّلويناتُ المناعيَّةُ النَّسيجيَّةُ الكيميائيَّةُ
MRI	Magnetic Resonance Imaging	التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي
NCI	National Cancer Institute	المَعهدُ الوطنيُّ للسَّرطانِ
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	سرطانُ الرئةِ غيرُ صغيرِ الخلايا

ORR	Objective Response Rate	مُعدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ
OS	Overall Survival	البُقيا الكليَّةُ
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1	ربيطةُ الموتِ الخلوي المبرمج-١
PET	Positron Emission Tomography	التَّصويرُ المقطعيُّ بالإصدارِ البوزيتروني
PFS	Progression Free Survival	البُقيا الخاليةُ من التَّطوُّرِ الورمي
PS	Performance Status	حالةُ الأداءِ
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	معاييرُ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy	العلاجُ الشُّعاعيُّ التَّجسيميُّ
TAMs	Tumor-Associated Macrophages	البالعاتُ المُرتبطةُ بالورمِ
TKIs	Tyrosine Kinase Inhibitors	مُثبِّطاتُ التيروزين كيناز
TLM	Transoral Laser Microsurgery	جراحةُ اللَّيزرِ المجهريَّةُ عبرَ الفمِ
Tregs	Regulatory T Cells	الخلايا التَّائيَّةُ التَّنظيميَّةُ
TS	Thymidylate Synthase	إنزيمُ ثيميديلات سينثاز
VATS	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery	جراحةِ التَّنظيرِ الصَّدري بمُساعدةِ الفيديو
WHO	World Health Organization	مُنظَّمةُ الصِّحَّةِ العالميَّةِ

المُلخَّصُ

الخلفيَّة: لا يزالُ العلاجُ الكيميائيُّ المزدوجُ القائمُ على البلاتين خياراً متاحاً لمرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) النَّقيلي غيرِ المُؤهَّلين لمُثبِّطاتِ نقاطِ التَّفتيشِ المناعي.

الهدف: تهدفُ هذهِ الدِّراسةُ إلى تقييم فعاليَّةِ وسلامةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات كعلاجٍ كيميائيٍّ من الخطِّ الأوَّلِ في سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) غيرِ الحُرشُفيّ النَّقيلي.

الموادُّ والطَّرائقُ: أُجريت هذهِ الدِّراسةُ الحشديَّةُ الرَّاجعةُ في مستشفى البيروني الجامعي بين نيسان ٢٠٢٤ ونيسان ٢٠٢٥. شملتِ الدِّراسةُ المرضى الذين شُخِّصوا بـــ NSCLC غيرِ حُرشفيِّ الخلايا النَّقيلي وعولجوا بالبيميتريكسيد والبلاتينات كعلاجٍ من الخطِّ الأوَّلِ بين كانون الثَّاني ٢٠٢٢ وكانون الأوَّلِ ٢٠٢٢. تألَّفَ بروتوكولُ العلاجِ من البيميتريكسيد (٥٠٠ مغ/م^{٢}) بالإضافةِ إلى السيسبلاتين (٧٥–١٠٠ مغ/م^{٢}) أو الكاربوبلاتين (المنطقة تحت المنحنى ٥) في اليومِ الأوَّلِ كلَّ ٣ أسابيعٍ (بحدٍّ أقصى ٦ دورات). كان الهدفُ الرَّئيسيُّ هو تحديدُ البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ المرضِ (PFS)، بينما كان الهدفُ الثَّانويُّ هو السَّلامةُ.

النتائج: تمَّ تحليلُ ٩٤ حالةً (٨١,٩% ذكور، ١٠٠% سرطان غدّيّ). بلغَ معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR) ٢٩,٨%. كان متوسِّطُ البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) ٤,٧ شهر (فاصل ثقة ٩٥%: ٣,٩–٥,٨ شهر)، وبلغت نسبةُ PFS عندَ ١٨ أسبوعاً ٣٥,١%. اكتُشفت طفراتٌ في جين مُستقبلِ عاملِ النمو البشروي (EGFR) لدى ١٤ مريضاً (١٤,٩%). كان متوسِّطُ PFS للمرضى المصابين بطفرة EGFR وغيرِ المُصابين بها ٤,٨ شهر (فاصل ثقة ٩٥%: ٤–٦,١ شهر) و٤,٧ شهر (فاصل ثقة ٩٥%: ٣,٩–٦ شهر) على التَّوالي.

اختبرَ ٨٥ مريضاً (٩٠,٤%) حدوثَ أثرٍ جانبيٍّ واحدٍ على الأقل. وأُبلِغَ عن آثارٍ جانبيَّةٍ مُرتبطةٍ بالعلاجِ من الدَّرجةِ ٣ أو ٤ لدى ١٧,١% من المرضى، وشملت هذهِ الآثار الجانبيَّةُ قلَّةَ العدلاتِ (١٤,٧%)، وفقرَ الدَّمِ (٥,٣%)، ونقصَ الصُّفيحاتِ (٤,٣%)، والغثيان (٧,٤%)، والإقياء (٧,٤%).

الاستنتاج: كان البيميتريكسيد مع البلاتيناتِ فعَّالاً وآمناً لدى المرضى السُّوريين المُصابينَ بسرطانِ الرئةِ الغدّيّ (adenocarcinoma) النَّقيلي. ولم نُلاحِظ فروقاً واضحةً في فعاليَّةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات بين المرضى المُصابين بطفرةِ EGFR والمرضى ذوي النمط غيرِ الطافرِ.

كلمات مفتاحية: البيميتريكسيد، البلاتينات، سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقيلي، السرطان الغدّيّ، الفعالية، البقيا الخالية من تطور الورم، السَّلامة.

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدِّمةُ

يُعدُّ سرطانُ الرئةِ ثاني أكثرَ أنواعِ السَّرطانِ شيوعاً في العالمِ بعدَ سرطانِ الثَّدي، ويستمرُّ مُعدَّلُ الإصابةِ به في الارتفاعِ. في عام ٢٠٢٢، شُخِّصَ ما يُقدَّرُ بنحو ٢,٥ مليون حالةٍ جديدةٍ من سرطانِ الرئةِ عالميَّاً، وهو ما يُمثِّلُ حوالي ١٢,٤% من العبءِ العالمي للسَّرطان. وقُدِّرَ عددُ وفيَّاتِ سرطانِ الرئةِ بنحو ١,٨ مليونَ حالةٍ في عام ٢٠٢٢ [1]. من بين جميعِ أنواعِ السَّرطانِ، يُعدُّ سرطانُ الرئةِ حاليَّاً السَّببَ الأكثرَ شيوعاً للوفيَّاتِ النَّاجمةِ عن السَّرطانِ في مُعظمِ البلدانِ، حيث تُسجِّلُ المَناطقُ الصناعيَّةُ مثلَ شرقِ آسيا وأمريكا الشَّماليَّةِ وأوروبا أعلى المُعدَّلاتِ [2].

يُشكِّلُ سرطانُ الرئةِ غيرُ صغيرِ الخلايا (non-small cell lung cancer) (NSCLC) قرابةَ ٨٥% من جميعِ حالاتِ سرطاناتِ الرئةِ، ويُسجِّلُ مُعدَّلاتِ وفيَّاتٍ مُرتفعةً حيثُ يُشخَّصُ حوالي ثُلثَي مرضى NSCLC في مراحلٍ مُتقدِّمةٍ، والتي لا يمكنُ علاجُها جراحيَّاً بنجاحٍ [3]. يُعدُّ سرطانُ الرئةِ غيرُ صغيرِ الخلايا (NSCLC) مرضاً غيرَ مُتجانسٍ من حيثِ نسيجِ الورمِ، ويمكنُ تصنيفُ هذهِ الأنواعِ الفرعيَّةِ على نطاقٍ واسعٍ إلى حُرشُفيّةٍ وغيرِ حُرشُفيّةٍ. أظهرتِ الأبحاثُ السَّريريَّةُ المُتعلِّقةُ بنسيجِ الورمِ اختلافاتٍ مُهمَّةً ضمنَ مجموعةِ NSCLC [3].

وعلى الرُّغمِ من التَّطوُّراتِ الكبيرةِ في علاجاتِ السَّرطانِ، مثلَ العلاجاتِ المناعيَّةِ والعلاجاتِ المُوجَّهةِ جزيئيَّاً، تظلُّ المُعالجةُ الكيميائيَّةُ القائمةُ على مشاركةِ البلاتينات (مثل السيسبلاتين أوالكاربوبلاتين) مع عاملٍ كيميائيٍّ من الجيلِ الثَّالثِ (دوسيتاكسل، أو باكليتاكسيل، أو جيمسيتابين، أو فينوريلبين، أو البيميتريكسيد) حجرَ الأساسِ في الخطِّ العلاجي الأوَّلِ لمُعظمِ مرضى NSCLC المتقدِّمِ،

وخاصَّـةً أولئكَ الذين لا يحملونَ طفراتٍ جينيَّةً مُستهدَفةً أو تكونُ أورامُهم غيرَ مُعبِّرةٍ عن مؤشِّراتٍ حيويَّةٍ تجعلهم مُرشَّحينَ للعلاجاتِ الدَّقيقةِ [4].

من بينِ العَواملِ الكيميائيَّةِ المُســتَخدمةِ مع البلاتينات، يبرزُ البيميتريكســيد (pemetrexed) كعاملٍ رئيســيٍّ في علاجِ النَّوعِ الغدِّي (adenocarcinoma) النَّقيلي من NSCLC، وذلكَ بسـببِ آليَّةِ عملهِ الفريدةِ كمُضـــادٍّ للاســـتقلابِ (antimetabolite) يعملُ على تثبيطِ إنزيماتِ ثنائي هيدروفولات ريدوكتاز (dihydrofolate reductase) (DHFR) وثيميديلات سينثاز (thymidylate synthase) (TS)، ممَّا يؤدِّي إلى تعطيلِ اصــطناعِ الحمضِ النَّووي منقوصِ الأكســجين (DNA) والحمضِ النَّووي الريبوزي (RNA)، وبالتَّالي منعِ تكاثُرِ الخلايا السَّــرطانيَّةِ [5]. وقد أظهرتِ التَّجارُبُ السَّــريريَّةُ والتَّحاليلُ النّلويَّةُ أنَّ الجمعَ بين البيميتريكسـيد والبلاتينات يُحقِّقُ نتائجَ أفضـلَ مُقارنةً بالعلاجاتِ الكيميائيَّةِ التَّقليديَّةِ الأخرى، من حيثِ تحسـينِ مُعدَّلاتِ البُقيا وتقليلِ السُّميَّةِ لدى مرضـى سـرطانِ الرئةِ غيرِ صـغيرِ الخلايا (NSCLC) النَّقيلي [6] [7].

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

على الرُّغمِ من أنَّ مُشـاركةَ البيميتريكسـيد مع البلاتينات تُعَدُّ بروتوكولاً مُعتَمَداً لعلاجِ NSCLC النَّقيلي، تبقى هناكَ حاجةٌ ماسَّــةٌ لتقييم فعاليَّةِ وســلامة هذا البروتوكولِ العلاجي، وخاصَّــةً في المناطقِ محدودةِ الواردِ مثلَ سوريا، حيث قد تختلفُ النَّتائجُ بسببِ عواملٍ مثلَ المرحلةِ المُتأخرةِ للتَّشخيصِ، وندرةِ المُراقبةِ الدوريَّةِ، والقيودِ المفروضةِ على توافُرِ الأدويةِ [8].

في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق، كواحدٍ من المراكزِ الرَّئيسيَّةِ لعلاجِ الأورامِ في سوريا، يُلاحَظُ أنَّ العديدَ من مرضـى NSCLC النَّقيلي يتلقَّونَ نظام البيميتريكسـيد مع البلاتين كخطٍّ أوَّلٍ، ولكن دونَ وجودِ دراسـاتٍ محليَّةٍ تُقيِّم النَّتائجَ العلاجيَّةَ والسُّميَّةَ المُرتبطةَ بهذا البروتوكولِ. وفقاً لـــ Global Cancer Observatory (لعامِ ٢٠٢٢)، فإنَّ ســـرطانَ الرئةِ يحتلُّ المرتبةَ الأولى في قائمةِ الوفيَّاتِ

السَّـرطانيَّةِ في سـوريا (١٨,٢% من مجملِ الوفيَّاتِ المتعلِّقةِ بالسَّـرطانِ) [9]، ممَّا يزيدُ من أهميَّةِ تقييمِ فعاليَّةِ البروتوكولاتِ العلاجيَّةِ المُسـتخدمةِ. إضـافةً إلى ذلكَ، فإنَّ مُعظمَ الأدلَّةِ الحاليَّةِ حولَ فعاليَّةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات تأتي من دراساتٍ أُجريَت في دولٍ مُتقدِّمةٍ، حيث تختلفُ العواملُ الديموغرافيَّةُ والوراثيَّةُ والاقتصاديَّةُ عن تلكَ الموجودةِ في سوريا [10].

لذلك، تهدفُ هذهِ الدِّراسـةُ إلى تقييمِ فعاليَّةِ وسـلامةِ البيميتريكسـيد مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أولٍ لـ NSCLC النَّقيلي في مستشفى البيروني الجامعي.

ثالثاً: التَّساؤلاتُ

ما هي فعاليَّةُ المشاركةِ العلاجيَّةِ للبيميتريكسيد مع البلاتيناتِ كخطٍ أوَّلَ لدى مرضـى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) النّقيلي؟

ما هي التَّأثيراتُ الجانبيَّةُ للمُشاركةِ الدَّوائيَّةِ بين البيميتريكسيد والبلاتينات لدى مرضى NSCLC النَّقيلي؟

رابعاً: هدفُ البحث

الهدفُ الرَّئيسيُّ:

تحديدُ البقيا الخالية من تطوُّرِ الورمِ (progression-free survival) (PFS) لدى مرضـى سـرطانِ الرئةِ غيرِ صـغيرِ الخلايا (NSCLC) النّقيلي المُعالَجينَ بمشـاركةِ البيميتريكسـيد مع البلاتيناتِ كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل.

الهدفُ الثَّانويُّ:

تحديدُ معدَّلِ الاسـتجابةِ الموضـوعيَّةِ (objective response rate) (ORR) ومعدَّلِ السَّـيطرةِ على المرضِ (disease control rate) (DCR) والآثارِ الجانبيَّةِ (خاصّـةً من الدَّرجتين الثالثةِ أو الرَّابعةِ) لدى مرضى NSCLC النّقيلي المُعالَجينَ بمشاركةِ البيميتريكسيد مع البلاتيناتِ كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل.

خامساً: أهميَّةُ البحث

يُعدُّ هذا البحثُ ذا أهميَّةٍ ســـريريَّةٍ وعلميَّةٍ كبيرةٍ نظراً إلى العبءِ العالمي لســـرطانِ الرئةِ غيرِ صـــغيرِ الخلايا (NSCLC) والحاجةِ الماسَّـــةِ إلى تحســـينِ نتائجِ العلاجِ. أوَّلاً، قد يســـاعدُ تقييمُ فعاليَّةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات في تحسينِ المُمارساتِ العلاجيَّةِ الحاليَّةِ من خلالِ تحديدِ المجموعاتِ الفرعيَّةِ من المرضـــى الذين يحقِّقونَ أفضـــلَ اســـتجابةٍ، ممَّا قد يؤدي إلى علاجاتٍ أكثرَ تخصـــيصـــاً. ثانياً، يُمكنُ للنَّتائجِ أن تُســـلِّطَ الضَّـــوءَ على الآليَّاتِ المُحتَمَلةِ للمُقاومةِ الدَّوائيَّةِ، ممَّا يفتحُ البابَ لأبحاثٍ مُســـتقبليَّةٍ تستهدفُ هذهِ الآليَّاتَ وتحسُّنُ فعاليَّةَ العلاجِ. ثالثاً، قد يوفِّرُ البحثُ بياناتٍ قيِّمةً حولَ مَلفِّ السَّلامةِ لهذهِ المشاركةِ الدَّوائيَّةِ، ممَّا يُساعدُ الأطبَّاءَ على موازنةِ الفوائدِ والمَخاطرِ عندَ وصفهِ. أخيراً، قد تُسهِمُ النَّتائجُ في تحديثِ المُرشِـــداتِ العلاجيَّةِ وتوفيرِ أدلَّةٍ إضـــافيَّةٍ تدعمُ اســـتخدامَ هذا البروتوكولِ كخطٍّ أوَّلٍ في NSCLC النقيلي، مع تحديدِ معاييرٍ أفضـــلَ لاختيارِ المرضـــى. وبالتَّالي، فإنَّ هذا البحثَ له انعكاســـاتٌ مباشرةٌ على تحسينِ النَّتائجِ السَّريريَّةِ ونوعيَّةِ حياةِ المرضى.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

تصـــميمُ البَحثِ: دراســـةٌ حشـــديَّةٌ راجعةٌ (retrospective cohort study) في مســـتشـــفى البيروني الجامعي في دمشق ما بين شـهري نيسـان ٢٠٢٤ ونيسـان ٢٠٢٥. شـملتِ الدِّراسـةُ مرضـى سرطانِ الرئةِ غيرِ صـــغيرِ الخلايا (NSCLC) النّقيلي المُشـــخَّصـــين والمُعالَجين في مســـتشـــفى البيروني الجامعي في دمشق ما بين شهري كانون الثاني ٢٠٢٢ وكانون الأوَّل ٢٠٢٢. أجريت الدِّراسةُ وفقَ المعايير التالية:

معاييرُ الاشتمالِ:

- المرضـى البالغين من العمرِ ١٨ عاماً فما فوق المُشـخَّصـين بسـرطانِ الرئةِ غيرِ صـغيرِ الخلايا (NSCLC) النَّقيلي من النوع الغدّيّ (adenocarcinoma) المُثبت نسيجيَّاً وشعاعيَّاً.

- المرضـــى الذين تلقُّوا العلاجَ الأوَّليَّ بمشـــاركةِ البيميتريكســـيد مع البلاتينات (كاربوبلاتين أو سيسبلاتين).
- وجودُ سجلٍّ طبيٍّ كاملٍ يشملُ:
  - البياناتِ الديموغرافيَّةَ (مثلَ العمرِ، والجنسِ، والتَّدخينِ، إلخ).
  - الخصـــائصَ المرضـــيَّةَ، مثلَ النَّوعِ النَّســـيجي للمرضِ، وعددِ النقائل، وموقعِ النقائل، وحالةِ طفرةٍ مسـتقبلِ عاملِ النمو البشـروي (epidermal growth factor receptor) (EGFR) إن وجدت.
  - تفاصـــيلَ العلاجِ (مثلَ نوعِ البلاتين، والجرعاتِ، وعددِ الدَّوراتِ، والآثارِ الجانبيَّةِ).
- المرضى الذين تلقّوا ثلاثَ دوراتٍ علاجيّةٍ على الأقل بعدَ بدءِ العلاجِ لتقييمِ الاستجابةِ.
- المرضـى الذين لديهم حالةٌ أدائيَّةٌ جيِّدةٌ وفقاً لحالةِ أداءِ المجموعةِ التعاونيَّةِ الشـرقيَّةِ لعلمِ الأورام (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) (ECOG PS) (نقاطُ ECOG PS ≥ ٢) [11].

معايير الاستبعاد:

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- المرضى مع تشخيصٍ غيرِ مثبتٍ نسيجيَّاً أو شعاعيَّاً لـ NSCLC النَّقيلي.
- مرضى الأنواعِ الأخرى من NSCLC (باستثناءِ النَّوعِ الغدّيّ).
- المرضـى الذين تلقُّوا علاجاً سـابقاً (كيميائيَّاً/مناعيَّاً/شـعاعيَّاً) لـــــ NSCLC النَّقيلي قبلَ البدءِ بالبيميتريكسيد والبلاتينات أو الذينَ تلقُّوا علاجَ صيانةٍ بعدَ هذا البروتوكول.
- المرضى الذين يعانون من أورامٍ أوليّةٍ متعددةٍ.
- السّجلاتُ الطبية غير المكتملة أو المفقودة.

- المرضى مع حالةٍ أدائيَّةٍ سيئةٍ (نقاطُ ECOG PS > ٢).

طريقةُ العمل:

جُمِعت البياناتُ في هذهِ الدِّراسةِ بأثرٍ راجعٍ (retrospectively) من خلالِ مراجعةِ السجلَّاتِ الطبيَّةِ للمرضى الذينَ يستوفونَ معاييرَ الاشتمالِ بعدَ أخذِ موافقةٍ خطيَّةٍ من إدارةِ المستشفى (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ). وُثِّقَت البياناتُ التَّاليةُ عبرَ أضابيرِ المرضى واستبياناتٍ مُعدَّةٍ مُسبقاً:

خصائصُ المريض: العمرُ عندَ تشخيصِ المرضِ النَّقيلي، والجنسُ، والتَّدخينُ، واستهلاكُ الكحولِ، والحالةُ الأدائيَّةُ (وفقاً لـ ECOG).

خصائصُ الورمِ: النَّوعُ النَّسيجيُّ للورمِ، وعددُ النَّقائلِ الكليَّةِ، وعددُ النَّقائلُ في كل عضو.

خصائصُ العلاجِ: تلقَّى المرضى في البحثِ نظامَ البيميتريكسيد مع البلاتينات كما يلي، البلاتينات: إمَّا سيسبلاتين بجرعةِ ٧٥–١٠٠ مغ/م^{٢} من مساحةِ سطحِ الجسمِ في اليومِ الأوَّلِ، أو كاربوبلاتين بجرعةِ مساحةٍ تحت المنحني ٥ في اليومِ الأوَّلِ (وفقاً لوظائف الكلية). البيميتريكسيد: ٥٠٠ مغ/م^{٢} في اليومِ الأوَّلِ. مدَّةُ العلاجِ: أعطيت الجرعاتُ كلَّ ٣ أسابيعٍ حتَّى ستِّ دوراتٍ كحدٍّ أقصى أو حتَّى تطوُّرِ المرضِ و/أو حدوثِ السُّميَّةِ غيرِ المَقبولةِ. وُثِّقَ عددُ دوراتِ العلاجِ لكلِّ مريضٍ.

المتابعةُ:

كلَّ ٣ أسابيعٍ (قبلَ كُلِّ دورةٍ): تقويمُ السَّميَّةِ (الآثارُ الجانبيَّة الضَّارَّة) وفقاً لمعاييرِ المصطلحاتِ المُشتركةِ للأحداثِ الضَّارَّةِ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE 5) للمَعهدِ الوطني للسَّرطانِ (National Cancer Institute) (NCI) [12].

كلُّ ثلاثِ دوراتٍ علاجيّةٍ أثناء فترة المعالجة ثم كل ثلاثةِ أشهرٍ: التَّصويرُ المقطعيُّ المحوسبُ و/أو التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي و/أو التَّصويرُ المقطعيُّ بالإصدارِ البوزيتروني لتقويمِ الاستجابةِ وفقاً لنظامِ معاييرِ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ (Response Evaluation Criteria in Solid

(Tumors) (RECIST 1.1) [13]. وُثِّقَت الاستجابةُ كما يلي: استجابةٌ تامَّةٌ، استجابةٌ جزئيَّةٌ، مرضٌ مستقرٌّ، تطوُّرُ المرضِ. وتمَّ تُحديدُ البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لكلِّ مريضٍ.

النَّتائجُ المُقاسَـةُ: كان الهدفُ الرَّئيسيُّ لهذهِ الدِّراسةِ وصفُ فعاليَّةِ وسلامةِ استخدامِ البيميتريكسيد مع البلاتينات لدى مرضى NSCLC النَّقيلي في بيئةٍ سريريَّةٍ واقعيَّةٍ.

- النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ: البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS).
- النَّتائجُ الثَّانويَّةُ: معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، وحدوثُ الآثارِ الجانبيَّةِ من الدرجتين الثالثةِ أو الرابعةِ.

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

١ – دراسةُ Tafenzi وزملائهِ [14]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Real world results of locally advanced and metastatic lung cancer patients treated with platinum doublet chemotherapy in first line: Moroccan cohort

---

وهي دراسةٌ راجعةٌ أجراها Hassan Abdelilah Tafenzi وزملاؤُهُ في المغرب ونُشِرَت عام ٢٠٢٤ في مجلَّةِ Translational Oncology. هدفتِ الدِّراسةُ إلى تقييمِ فعاليَّةِ وسلامةِ خياراتِ الخطِّ الأوَّلِ المُختلفةِ من أنظمةِ العلاجِ الكيميائي القائمةِ على البلاتين (بما في ذلكَ البيميتريكسيد) لدى مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) المُتقدِّمِ والنَّقيلي.

شملتِ الدِّراسةُ ٦١١ مريضاً مصاباً بـ NSCLC المتقدم والنَّقيلي (في المرحلةِ IIIB أو IVB) ممَّن تزيدُ أعمارُهم عن ١٨ عاماً، وتلقُّوا علاجاً كيميائيَّاً من الخطِّ الأولِ مكوَّناً من البلاتين مع (دوسيتاكسل، أو

جيمسيتابين، أو إيتوبوسيد، أو باكليتاكسيل، أو البيميتريكسيد، أو فينوريلبين). كانت معدَّلاتُ البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) والبقيا الكليَّةِ (overall survival) (OS) هي النقاطُ النهائيَّةُ الأساسيَّةُ التي تمَّ تقييمها. وكانت السَّلامةُ الدَّمويَّةُ هي النقطةُ النهائيَّةُ الثَّانويَّةُ.

في النَّتائج، في مجموعةِ مرضى NSCLC غيرِ حُرشفيّ الخلايا، لم يكن هناكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيّاً فيما يتعلَّقُ بـ PFS وOS بين المجموعات الفرعيَّةِ للمرضى الذين تلقُّوا العلاجَ الكيميائيَّ القائمَ على البلاتين. بلغَ متوسِّطُ PFS لجميعِ المرضى ١٨٢ يوماً، ومتوسِّطُ OS لجميعِ المرضى ٤٤٦ يوماً. بعد ١٢ شهراً، أُبلِغَ عن PFS لدى ١٧% من المرضى في كل من مجموعتي (جيمسيتابين–بلاتين) و(باكليتاكسيل–بلاتين)، وفي ٢٧% في مجموعة (فينوريلبين–بلاتين)، **وفي ٣٦% في مجموعة (البيميتريكسيد–بلاتين)**. أثبت البيميتريكسيد مع البلاتين في الخطِّ الأوَّلِ تفوَّقَهُ بمتوسِّطِ البقيا الكليَّةِ وقدرهُ ٧٥٧ يوماً، مقارنةً بجيمسيتابين–بلاتين ٥٣٤ يوماً، وفينوريلبين–بلاتين ٤٤٦ يوماً، و٤٠٧ أيام لنظام باكليتاكسيل–بلاتين، و٣٠٣ أيام لنظام إيتوبوسيد–بلاتين. كان معدَّلُ OS المُقدَّرُ لمدَّةِ ١٨ شهراً متشابهاً بين مجموعات العلاج: ٣٨% لمجموعة جيمسيتابين–بلاتين، و٥٠% لمجموعة فينوريلبين–بلاتين، و٣٢% لمجموعة باكليتاكسيل–بلاتين، **و٦٢% لمجموعة البيميتريكسيد–بلاتين**. كانَ نقصُ العدلاتِ من الدَّرجةِ ٣–٤ هو الحدثُ الضارُّ السَّائدُ المُرتبطُ بالعلاج الكيميائي لدى ما يقربُ من ١١% من المرضى.

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّ مرضى NSCLC المُتقدِّمِ موضعيّاً أو النقيلي غيرِ المُعالجين سابقاً، والذينَ ليسَ لديهم ملفَّاتٌ جزيئيَّةٌ معروفةٌ، أظهروا معدَّلاتِ PFS وOS متشابهةً بغضِّ النَّظرِ عن نوعِ العلاجِ الكيميائي الأوَّلي القائمِ على البلاتينِ. وبالنِّسبةِ لكلِّ عاملٍ علاجيٍّ مُحدَّدٍ، كانت نتائجُ السَّلامةِ الدَّمويَّةِ المُقيَّمةُ محايدةً ومتوافقةً مع الآثارِ الجانبيَّةِ الدَّمويَّةِ الأخرى التي تمَّ توثيقُها سابقاً.

٢- دراسةُ Rodríguez-Abreu وزملائِه [15]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189

وهو تحديثٌ للتَّحليلِ النهائي لدراسة KEYNOTE-189 من المرحلةِ الثَّالثةِ (المُسجَّلةِ تحتَ الرَّقمِ NCT02578680) أجراهُ Delvys Rodriguez-Abreu وزملاؤُهُ في الولاياتِ المتَّحدةِ ونُشرَ عام ٢٠٢١ في مجلَّةِ Annals of Oncology. دراسة KEYNOTE-189 هي تجربةٌ عشوائيَّةٌ مُحكمةٌ من المرحلةِ الثَّالثةِ أظهرت أنَّ العلاجِ المُكوَّنَ من بيمبروليزوماب مع البيميتريكسيد والبلاتينات حسَّنَ بشكلٍ كبيرٍ البقيا الكليَّةَ (OS) والبقيا الخاليةَ من تطورِ الورمِ (PFS) لدى مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) غيرِ الحُرشفيّ النَّقيلي، والذين لم يَسبُق لهم تلقِّي علاجٍ، مقارنةً بالعلاجِ المكوَّنِ من السواغِ مع البيميتريكسيد والبلاتينات.

وُزِّعَ المرضى المؤهَّلونَ عشوائيَّاً بنسبةِ ٢:١ إلى مجموعتين:

- مجموعةُ العلاجِ (٤١٠ مرضى): تلقَّت ٢٠٠ مغ من بيمبروليزوماب كلَّ ٣ أسابيع (لمدَّةٍ تصلُ إلى ٣٥ دورةً، قرابةَ سنتين) بالإضافةِ إلى أربعِ دوراتٍ من البيميتريكسيد (٥٠٠ مغ/م^{٢}) والبلاتينات (إمَّا سيسبلاتين ٧٥ مغ/م^{٢} أو كاربوبلاتين مساحة تحت المنحنى ٥ مغ/دقيقة/مل) كلَّ ٣ أسابيعٍ، متبوعاً بالبيميتريكسيد حتَّى تطوُّرِ المرضِ.
- مجموعةُ الشَّاهد (٢٠٦ مرضى): تلقَّت السُّواغ بالإضافةِ إلى نفسِ البروتوكول من البيميتريكسيد والبلاتينات.

أمكنَ للمرضى الذين تلقُّوا السُّواغَ مع البيميتريكسيد والبلاتينات الانتقالَ إلى بيمبروليزوماب عندَ تطوُّرِ المرضِ إذا استوفوا معاييرَ الأهليَّةِ. كانت نقاطُ النهايةِ الأساسيَّةُ هي OS وPFS.

في النَّتائجِ، بعدَ مُتابعةٍ متوسِّطةٍ لمدَّةِ ٣١ شهراً، استمرَّ بيمبروليزوماب مع البيميتريكسيد والبلاتينات في تحسينِ OS وPFS مقارنةً بالسُّواغ مع البيميتريكسيد والبلاتينات، بغضِّ النَّظرِ عن التَّعبيرِ عن ربيطة الموت المبرمج ١ (programmed death ligand 1) (PD-L1). كما تحسَّنَ مُعدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR) (٤٨,٣% مقابل ١٩,٩%) والمدَّةُ حتَّى التَّطوُّرِ الثاني/اللاحق للورمِ في العلاجِ من الخطِّ التَّالي لدى المرضى الذين تلقُّوا بيمبروليزوماب مع البيميتريكسيد والبلاتينات. انتقلَ ٨٤ مريضاً (٤٠,٨%) من مجموعة السُّواغ مع البيميتريكسيد والبلاتينات إلى العلاج ببيمبروليزوماب أثناءَ الدِّراسةِ. حدثت آثارٌ جانبيَّةٌ من الدَّرجةِ الثَّالثةِ إلى الخامسةِ لدى ٧٢,١% من المرضى الذين تلقوا بيمبروليزوماب مع البيميتريكسيد والبلاتينات، و٦٦,٨% من المرضى الذين تلقوا السُّواغ مع البيميتريكسيد والبلاتينات.

أكملَ ٥٦ مريضاً ٣٥ دورةً علاجيَّةً (خلال سنتين) من بيمبروليزوماب، وبلغَ معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ ٨٥,٧%، وظلَّ ٥٣ مريضاً (٩٤,٦%) على قيدِ الحياةِ عندَ تحليلِ البياناتِ.

خلصُ التَّحليلُ إلى أنَّ بيمبروليزوماب مع البيميتريكسيد والبلاتينات أظهرَ نتائجَ فعاليَّةٍ أفضلَ مقارنةً بالسُّواغِ مع البيميتريكسيد والبلاتينات، مع سميَّةٍ يمكنُ التَّحكُّمُ فيها. تدعمُ هذهِ النَّتائجُ استخدامَ بيمبروليزوماب مع البيميتريكسيد والبلاتينات كعلاجٍ أوَّلي لدى مرضى سرطان الرئةِ غيرِ صغير الخلايا النَّقيلي غيرِ المُعالَجِ سابقاً.

٣- دراسةُ Cortellini وزملائِهِ [16]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Multicentric retrospective analysis of platinum-pemetrexed regimens as first-line therapy in non-squamous non-small cell lung cancer patients: A "snapshot" from clinical practice

وهي دراسةٌ راجعةٌ متعدِّدةُ المراكزِ أجراها Alessio Cortellini وزملاؤُهُ في إيطاليا ونُشرَت عام ٢٠١٨ في مجلَّةِ Thoracic Cancer. كان الهدفُ هو مراجعةُ نتائجِ الحالاتِ الواقعيَّةِ لمرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) غيرِ الحُرشفيّ النَّقيلي، للمرضى ذوي EGFR غير طافر (wild type)، والذين تلقُّوا نظاماً علاجيَّاً أوَّليَّاً من البيميتريكسيد والبلاتينات مُخصَّصاً وفقاً لحالةِ المريضِ الصحيَّةِ.

شملتِ الدِّراسةُ ١١١ مريضاً، أُجريَ تحليلُ المجموعاتِ الفرعيَّةِ للمرضى الذين عولجوا بالبروتوكولِ القياسي من البيميتريكسيد مع البلاتينات وبالبروتوكولِ المعدَّلِ (بسبب العمرِ، وحالةِ الأداءِ، و/أو الأمراض المرافقةِ)، وكذلكَ أُجريَ تحليلُ المجموعاتِ الفرعيَّةِ للمرضى الذين عولجوا بالبيميتريكسيد مع السيسبلاتين أو بالبيميتريكسيد مع الكاربوبلاتين. وقُيمَت الفعاليَّةُ والسَّلامةُ.

في النَّتائجِ، من بين ١١١ مريضاً، عولجَ ٧٨,٤% باستخدام البيميتريكسيد مع البلاتينات بالجرعاتِ القياسيَّةِ، و٢١,٦% باستخدام البيميتريكسيد مع البلاتينات بالجرعاتِ المعدَّلةِ. عولجَ ٦٨,٥% من المرضى باستخدام السيسبلاتين، و٣١,٥% باستخدام الكاربوبلاتين. بلغَ معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR) ٤٩%، ومتوسِّطُ البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) ٧ أشهرٍ، ومتوسِّطُ البقيا الكليَّة (OS) ١٣ شهر لدى جميع المرضى. لم يكن هناكَ أيُّ فروقٍ مهمَّةٍ إحصائيَّاً في ORR، أو OS، أو PFS بين مجموعتي الجرعاتِ القياسيَّةِ والجرعاتِ المُعدَّلةِ من البيميتريكسيد مع البلاتينات.

أظهرَ بروتوكولُ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين معدَّلَ استجابةٍ موضوعيَّةٍ أعلى (٥٣,٧%) مقارنةً بروتوكولُ البيميتريكسيد مع الكاربوبلاتين (٣٨,٧%)، وPFS أطول (٧ شهر مقابل ٦ شهر، P= ٠،٠٢٨) وOS أطول (١٨ شهر مقابل ١١ شهر، P= ٠،٠٠٦).

خلصت الدّراسةُ إلى أنَّ التَّدبيرَ الدَّقيقَ مكَّنَ من علاجِ غالبيَّةِ مرضى NSCLC غيرِ الحرشفيّ المُتقدِّمِ باستخدامِ البيميتريكسيد مع البلاتينات دونَ اختلافاتٍ جوهريَّةٍ في معدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، والبقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS)، والبقيا الكليَّةِ (OS). أكَّدت البياناتُ فعاليَّةً أكبرَ للأنظمةِ العلاجيَّةِ القائمةِ على السيسبلاتين مقارنةً بالأنظمةِ القائمةِ على الكاربوبلاتين.

٤- دراسةُ Zhang وزملائهِ [17]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicenter randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis

---

وهي تحليلٌ نهائيٌّ لمعدَّلِ البقيا الكليَّةِ (OS) من تجربةٍ عشوائيَّةٍ مُتعدِّدةِ المراكزِ من المرحلةِ الثانية أُجريَت على مرضى صينيين مصابينَ بسرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) المتقدِّمِ والذينَ لم يتلقوا علاجاً كيميائيَّاً سابقاً. أُجريَ تحليلٌ تلويٌّ إضافيٌّ لتقييم البيميتريكسيد مع البلاتيناتِ بشكلٍ منهجيٍّ كعلاجٍ من الخطِّ الأوَّلِ لـ NSCLC المُتقدِّمِ. أجرى التَّحليل Xinji Zhang وزملاؤهُ ونُشِرَ عام ٢٠١٣ في مجلَّةِ Respirology.

تمَّ توزيعُ ٢٥٤ مريضاً بشكلٍ عشوائيٍّ إلى مجموعتين: تلقَّت المجموعةُ الأولى ما يصلُ إلى ستِّ دوراتٍ من البيميتريكسيد بجرعةِ ٥٠٠ مغ/م^2 بالإضافةِ إلى سيسبلاتين بجرعةِ ٧٥ مغ/م^2(اليومِ الأوَّلِ) وتلقَّتِ

المجموعةُ الثَّانيةُ جيمسيتابين بجرعةِ ١٠٠٠ مغ/م٢ (اليومان الأول والثامن) بالإضافة إلى سيسبلاتين بجرعةِ ٧٥ مغ/م٢(اليومِ الأوَّلِ). تمَّ تقييمُ البقيا الكليَّةِ والسُّميَّةِ.

في النَّتائجِ، بلغ متوسِّطُ البقيا الكليَّةِ في مجموعةِ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين ١٥,٣ شهر، مقارنةً بـ ١٦,٩ شهر في مجموعة جيمسيتابين مع السيسبلاتين (نسبة الخطر ١,٠٩، فاصل الثقة ٩٥%: ٠,٨- ١,٤٨، P= ٠،٤٤٨). كان هناكَ اتِّجاهٌ نحوَ تحسُّنِ البقيا في كلا المجموعتين. أظهر المرضى في مجموعةِ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين انخفاضاً في معدَّلِ حدوثِ نقصِ الكريَّاتِ البيضِ ونقصِ الصُّفيحاتِ الدَّمويَّةِ من الدَّرجتين ٣ أو ٤ المُرتبطةِ بالدَّواءِ. وأظهرَ التَّحليلُ التَّلويُّ أنَّ العلاجَ بالبيميتريكسيد مع البلاتينات ارتبطَ بزيادةٍ في البقيا بنسبة ١٩% بينَ الإناثِ المصاباتِ بـ NSCLC المتقدِّمِ وبنسبةِ ١٧% بين جميعِ مرضى NSCLC غيرِ الحُرشفيّ المتقدِّمِ.

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّهُ في المرضى الصينيين المُصابين بـ NSCLC المُتقدِّمِ، أدَّى العلاجُ باستخدامِ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين إلى نتائجٍ مماثلةٍ في البقيا الكليَّةِ، وكان تحمُّلهُ أفضلَ من جيمسيتابين مع السيسبلاتين. تدعمُ التَّحليلاتُ التَّلويَّةُ استخدامَ البيميتريكسيد مع البلاتينات كعلاجٍ من الخطِّ الأوَّلِ للمريضاتِ المصاباتِ بـ NSCLC المتقدِّمِ ولجميعِ مرضى NSCLC غيرِ الحُرشفيّ المُتقدِّمِ.

٥- دراسةُ Scagliotti وزملائهِ [5]

عنوانُ الدِّراسةِ:

Phase III Study Comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients with Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer

---

وهي دراسةٌ عشوائيَّةٌ من المرحلةِ الثَّالثةِ متعدِّدةُ المراكزِ أجراها Giorgio Vittorio Scagliotti وزملاؤُهُ ونُشرَت عام ٢٠٠٨ في مجلَّةِ Journal of Clinical Oncology. هدفت الدِّراسةُ إلى مقارنةِ

معدَّلَ البُقيا الكليَّةِ بين مجموعاتِ العلاجِ لدى المرضى المصابينَ بسرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) من المرحلتين IIIB أو IV والذينَ لم يتلقُّوا العلاجَ الكيميائيَّ سابقاً، وحصلوا على تقييمِ أداءِ ECOG: ٠ – ١.

في النتائجِ، من بين ١٧٢٥ مريضاً، تلقَّى ٨٦٣ مريضاً في المجموعةِ الأولى سيسبلاتين بجرعة ٧٥ مغ/م٢ في اليومِ الأوَّلِ، وجيمسيتابين بجرعةِ ١٢٥٠ مغ/م٢ في اليومينِ الأوَّلِ والثَّامن. تلقَّى ٨٦٢ مريضاً في المجموعةِ الثانيةِ سيسبلاتين بجرعة ٧٥ مغ/م٢ في اليومِ الأوَّلِ، والبيميتريكسيد ٥٠٠ مغ/م٢ كلَّ ٣ أسابيعٍ لمدَّةٍ تصلُ إلى ستِّ دوراتٍ.

في النَّتائج، كانت البقيا الكليَّةُ (OS) لمجموعةِ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين مكافئةً لمجموعة جيمسيتابين مع السيسبلاتين (١٠,٣ لكليهما، نسبةُ الخطرِ ٠,٩٤، فاصل ثقة ٩٥%: ٠,٨٤–١,٠٥). أظهرَ تحليلُ النَّسيجِ المرضي تفوُّقاً إحصائيَّاً في البقيا الكليَّةِ للعلاجِ بالبيميتريكسيد مع السيسبلاتين مقارنةً بجيمسيتابين مع السيسبلاتين لدى مرضى السَّرطانِ الغدي (adenocarcinoma) (١٢,٦ شهر مقابل ١٠,٩ شهر، على التَّوالي) وسرطانِ الخلايا الكبيرة (١٠,٤ شهر مقابل ٦,٧ شهر، على التوالي). في المقابلِ، لُوحِظَ تحسُّنٌ ملحوظٌ في معدَّلِ البقيا الكليَّةِ لدى مرضى السَّرطانِ حُرشفيّ الخلايا المعالجين بجيمسيتابين مع السيسبلاتين (١٠,٨ شهر مقابل ٩,٤ شهر، على التوالي).

في مجموعةِ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين، كانتِ الآثارُ الجانبيَّةُ من الدَّرجةِ ٣ أو ٤ مثلَ نقصِ العدلاتِ، وفقرِ الدَّمِ، ونقصِ الصُّفيحاتِ، وحمَّى نقصِ العدلات، وتساقُطِ الشَّعرِ أقلَّ بشكلٍ ملحوظٍ (P ≤ ٠،٠٠١)، بينما كانَ الغثيانُ من الدَّرجةِ ٣ أو ٤ أكثرَ شيوعاً (P= ٠،٠٠٤).

خلصت الدِّراسةُ إلى أنَّهُ في حالاتِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا النَّقيلي، يوفِّرُ نظامُ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين فعاليَّةً مُماثلةً مع تحمُّلٍ أفضل وإعطاءٍ أكثرَ ملاءمةً مقارنةً بنظامِ جيمسيتابين مع

السيسبلاتين. تُعدُّ هذهِ أوَّلَ دراسةٍ تقدُّميَّةٍ من المرحلةِ الثَّالثةِ في سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا تُظهِرُ فروقاً في معدَّلاتِ البُقيا بناءً على النَّوعِ النَّسيجي.

ثامناً: مكوِّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي.

البابُ الثاني: القسمُ النظريُّ، ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ الدراسةِ وعن التعريفات الأساسيَّةِ ليكون لدى القارئ الإلمامُ الكامل، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، مقدِّمةٌ عامَّةٌ عن سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا:** يعطي الفصلُ بدايةً فكرةً عامَّةً عن سرطانِ الرئةِ ووبائيَّاتِ المرضِ في العالمِ وفي سوريا، وعواملِ الخطرِ، والأنواعِ النَّسيجيَّةِ لسرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا، والتَّوجُّهِ العلاجي. يشرحُ الفصلُ الآليَّةَ الإمراضيَّةَ لحدوثِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) بشكلٍ مفصَّلٍ ممَّا يجعلُ هذا الفصلَ مقدِّمةً لفهم تأثيرِ وآليةِ عملِ العلاجاتِ الحديثةِ للمرضِ.
- **الفصلُ الثاني، التَّقييمُ والتَّشخيصُ وتحديدُ المرحلةِ:** يستعرضُ الفصلُ التقييمَ السَّريريَّ والشُّعاعي والمخبريَّ لـ NSCLC. يتحدَّثُ كذلكَ عن المقاربةِ التَّشخيصيَّةِ وتحديدِ المرحلةِ الشُّعاعي. يشرحُ الفصلُ التَّشخيصَ النَّسيجيَّ للمرضِ وطرائقَ أخذِ الخزعاتِ والمظاهرَ المرضيَّةَ (الباثولوجيَّةَ) التي تؤكِّدُ التَّشخيصَ. يشرحُ الفصلُ التَّصنيفَ المرحليَّ (staging) ويعرضُ جداولَ توضيحيَّةً مفصَّلةً.
- **الفصلُ الثالثُ، علاجُ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا:** ويتحدَّثُ عن الطَّرائقِ الرَّئيسيَّةُ لعلاجِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC). يستعرضُ بدايةً الخياراتِ العلاجيَّةَ في السَّرطانِ

الباكرِ ثمَّ في السَّرطانِ المتقدِّمِ. يشرحُ الفصلُ دورَ العلاجِ الجهازي في السَّرطانِ المتقدِّمِ بشكلٍ مفصَّلٍ مفرِّقاً بين الأورامِ التي تحملُ طفرةً محركةً وتلك التي لا تحملها.

- **الفصلُ الرَّابعُ، البيميتريكسيد لعلاج NSCLC النَّقيلي:** يشرحُ الفصلُ الديناميكا الدَّوائيَّةَ والتَّأثيرَ الدَّوائيَّ السَّريريَّ للبيميتريكسيد. يستعرضُ الفصلُ التَّجاربَ السَّريريَّةَ التي قادت إلى اعتمادِ البيميتريكسيد في عدَّةِ مراحلٍ من علاجِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) غيرِ الحُرشفيّ النَّقيلي (في الخطِّ الأوَّلِ، وعلاجِ الصيانةِ، والخطين الثَّاني والثَّالثِ). ويعرضُ الفصلُ كذلكَ ملفَّ السَّلامةِ والتَّحمُّلِ للبيميتريكسيد.

البابُ الثالث: القسمُ العمليُّ، وهو الإطارُ العمليُّ للدراسةِ والخططُ التي اتُّبِعَت خلال مدَّةِ الدراسة للوصولِ إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتهُ، وهدفَ البحث، وموادَّ وطرق البحث (تصميم الدراسة، وعيِّنة البحث، ومعايير الاشتمال والاستبعاد، وطريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائيَّة المتَّبعة ونموذجَ الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدِمت في البحث).
- **الفصلُ الثاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنتائجِ الإحصائيَّةِ.
- **الفصلُ الثالثُ، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي تمَّ التوصُّلُ إليها ومقارنتها مع نتائج الدراساتِ العالميَّةِ المشابهةِ.
- **الفصلُ الرابعُ، الاستنتاجاتُ والتوصياتُ:** ويحوي خلاصةَ نتائج البحث والمقترحات المستقبليَّةِ لإجراءِ دراساتٍ حول هذا الموضوع لاحقاً.

البابُ الثَّاني: القسمُ النظريُّ

يتألَّف البابُ الثَّاني من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** مقدِّمةٌ عامَّةٌ عن سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا
- **الفصلُ الثَّاني:** التَّقييمُ والتَّشخيصُ وتحديدُ المرحلةِ
- **الفصلُ الثالثُ:** علاجُ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا
- **الفصلُ الرَّابعُ:** البيميتريكسيد لعلاج NSCLC النَّقيلي

الفصلُ الأوَّلُ: مقدِّمةٌ عامَّةٌ عن سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا

١-١-مقدِّمةٌ:

١-١-١- لمحةٌ تاريخيَّةٌ:

سـرطانُ الرئةِ (lung cancer) مُصـطلحٌ طبيٌّ ظهرَ في علمِ الأورامِ السَّـريري في بدايةِ القرنِ العشــرين. تطوَّرت تســميةُ أورامِ الرئةِ على مرِّ الســنين، ولكن كان من الضَّــروري لتاريخِ الطبِّ معرفةُ العواملِ المُسبِّبةِ لهذا المرض [3].

في عام ١٨٧٩، أكَّدَ Harting وHesse، بناءً على عددٍ من فحوصاتِ التَّشريحِ، تقاريرَ سابقةً تُفيدُ بأنَّ عُمَّالِ المَناجمِ هم فئةٌ أكثرُ عرضــةً للإصــابةِ بآفاتٍ تكاثريَّةٍ في أنســجةِ الرئةِ. بفضــلِ البحثِ المذكورِ أعلاه، تمَّ تحديدُ أوَّلِ عاملِ خطرٍ مُحتَمَلٍ لســـرطانِ الرئةِ، وهو التَّعرُّضُ المهنيُّ طويلُ الأمدِ لغُبارِ المناجمِ. وتوسَّـعت قائمةُ العواملِ التي قد تُسـبِّبُ سـرطانَ الرئةِ تدريجيَّاً. ثمَ أُضـيفَ إليها التَّعرُّضُ للإشــعاعِ المؤيَّن، الذي كان مصــدرهُ غازُ الرَّادون الموجودُ في المناجمِ. أتاحتِ الزيادةُ الكبيرةُ في معدَّلِ الحدوثِ والوفيَّاتِ بسـرطانِ الرئةِ، التي لوحظت منذُ ثلاثينيَّاتِ القرن الماضـي، نتيجةً لانتشـارِ التَّدخين، تحديدَ أخطرِ عاملِ خطرٍ اليوم، وهو دخانُ النيكوتين. تجدرُ الإشـــارةُ إلى أنَّ أولى التَّقاريرِ المَوثوقةِ في الصـحافةِ العلميَّةِ حولَ التَّأثيرِ المُحتَمَلِ للتَّدخينِ على زيادةِ خطرِ الإصـابةِ بسـرطانِ الرئةِ تعودُ إلى عام ١٩٣٩ [3]. وفي عام ١٩٥٠، نُشِـرَت ملاحظاتٌ اسـترجاعيَّةٌ من كلٍّ من بريطانيا والولاياتِ المُتَّحدةِ في وقتٍ واحدٍ تقريباً، وتضـمَّنت أدلَّةً علميَّةً وقدَّمت اسـتنتاجاتٍ مُتَّسـقةً حولَ الأهميَّةِ الكبرى للتَّعرُّضِ لدخانِ التَّبغِ [3].

١-١-٢- الوبائيَّاتُ:

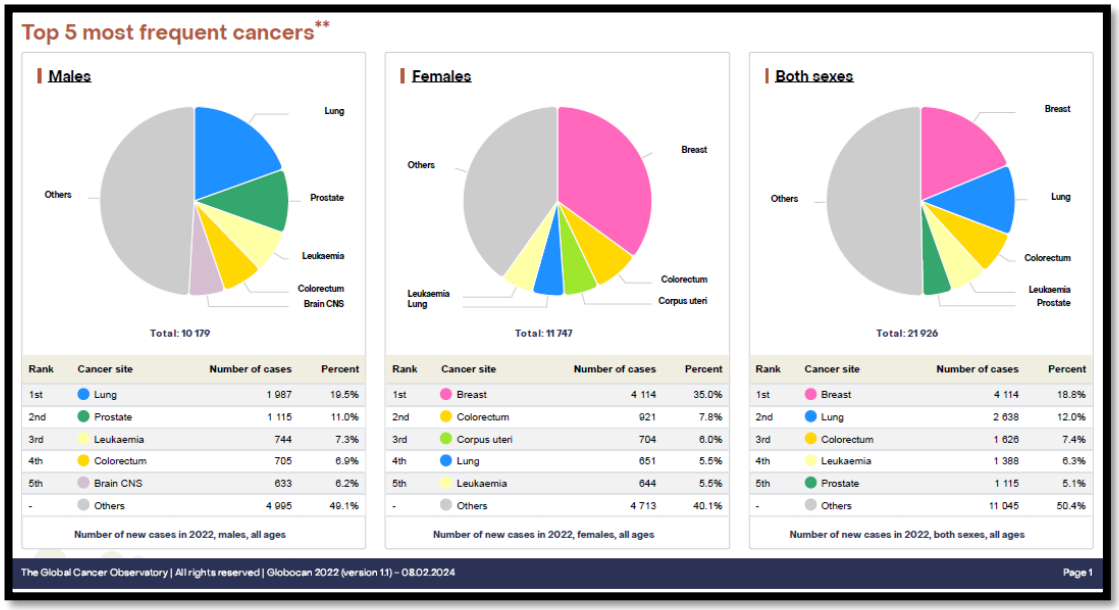
سرطانُ الرئةِ هو ثاني أكثرَ أنواعِ السَّرطانِ شيوعاً في العالمِ بعدَ سرطانِ الثَّدي، ويستمرُّ مُعدَّلُ الإصابةِ به في الارتفاعِ. في عام ٢٠٢٢، شُخِّصَ ما يُقدَّرُ بنحو ٢,٥ مليون حالةٍ جديدةٍ من سرطانِ الرئةِ عالميَّاً، وهو ما يُمثِّلُ حوالي ١٢,٤% من العبءِ العالمي للسَّرطان. وقُدِّرَ عددُ وفيَّاتِ سرطانِ الرئةِ بنحو ١,٨ مليونَ حالةٍ في عام ٢٠٢٢ [1]. من بين جميعِ أنواعِ السَّرطانِ، يُعدُّ سرطانُ الرئةِ حاليَّاً السَّببَ الأكثرَ شيوعاً للوفيَّاتِ النَّاجمةِ عن السَّرطانِ في مُعظمِ البلدانِ، حيث تُسجِّلُ المَناطقُ الصناعيَّةُ مثلَ شرقِ آسيا وأمريكا الشَّماليَّةِ وأوروبا أعلى المُعدَّلاتِ [2].

يُعدُّ سرطانُ الرئةِ غيرُ صغيرِ الخلايا (NSCLC) مُشكلةً صحيَّةً عالميَّةً خطيرةً نظراً إلى انتشارِهِ الواسعِ ومعدَّلاتِ الوفيَّاتِ المُرتفعةِ المُرتبطةِ بهِ. فهو يمثِّلُ ما يقاربُ ٨٥% من إجمالي حالاتِ سرطانِ الرئةِ، ممَّا يجعلهُ الشَّكلَ الأكثرَ شيوعاً لهذا المرضِ [3]. وتُشيرُ أحدثُ إحصاءاتِ مُنظَّمةِ الصَّحَّةِ العالميَّةِ (World Health Organization) (WHO) إلى أنَّ سرطانَ الرئةِ يحتلُّ المَرتبةَ الأولى بين أسبابِ الوفيَّاتِ المُرتبطةِ بالسَّرطانِ على مستوى العالمِ، حيث يُسجَّلُ حوالي ١,٨ مليون حالةِ وفاةٍ سنويَّاً بسببِ هذا المرضِ [18].

تختلفُ مُعدَّلاتُ حدوثِ NSCLC حولَ العالمِ تبعاً للتبايُنِ في أنماطِ التَّدخينِ والتَّعرُّضِ لعواملِ بيئيَّةٍ ومستوياتِ جودةِ الرعايةِ الصحيَّةِ. ففي الدُّولِ المُتقدِّمةِ، تشَهدُ حالاتُ NSCLC انخفاضاً تدريجيَّاً بفضلِ حملاتِ مُكافحةِ التَّدخينِ الفعَّالةِ والتَّشريعاتِ الصَّارمةِ. بينما تُلاحَظُ زيادةٌ مُطَّردةٌ في مُعدَّلاتِ الإصابةِ بالمرضِ في الدُّولِ النَّاميةِ بسببِ ارتفاعِ نسبِ التَّدخينِ وزيادةِ التَّصنيعِ [19].

وفقاً لـــ Global Cancer Observatory (لعامِ ٢٠٢٢)، فإنَّ سرطانَ الرئةِ هو ثاني أكثرَ أنواعِ السَّرطانِ شيوعاً في سوريا بعدَ سرطانِ الثَّدي (سرطانُ الرئةُ هو أكثرُ السرطاناتِ شيوعاً عند الذكور

والرَّابعُ عندَ الإناثِ) ويحتلُّ المرتبةَ الأولى في قائمةِ الوفيَّاتِ السَّـرطانيَّةِ في سـوريا (١٨,٢% من مجملِ الوفيَّاتِ المتعلِّقةِ بالسَّرطانِ) (الشكل ١) [9]



الشكل (١): أكثرُ السَّرطاناتِ شيوعاً في سوريا وفقاً لتقريرِ Global Cancer Observatory لعام ٢٠٢٢ [9]

١-١-٣- عواملُ الخطرِ:

يظلُّ التَّدخينُ العاملَ الرَّئيسيَّ المُسبِّبَ لـــ NSCLC، حيث يُسهمُ في حوالي ٨٥% من حالاتِ سـرطانِ الرئةِ. يحتوي دُخانُ التَّبغِ على عددٍ من المُوادِّ المُسـرطنةِ التي تُلحِقُ ضـرراً بالحمضِ النَّووي (DNA)، ممَّا يؤدِّي إلى حدوثِ طفراتٍ جينيَّةٍ وتَطوُّرِ السَّرطانِ. وترتبطُ خطورةُ الإصابةُ بـــ NSCLC ارتباطاً وثيقاً بمدَّةِ التَّدخينِ وكميَّتِه، كما تظلُّ الخطورةُ مُرتفعةً حتَّى بعدَ سـنواتٍ من الإقلاعِ عنهُ. بالإضافةِ إلى ذلكَ، فإنَّ التَّعرُّضَ للتَّدخينِ السَّلبي يزيدُ بشكلٍ كبيرٍ من خطرِ الإصابةِ بسرطانِ الرئةِ لدى غيرِ المُدخِّنين [20].

كما تلعبُ العواملُ البيئيَّةُ دوراً مُهمَّاً في زيادةِ خطرِ الإصابةِ بـــ NSCLC. فالتعرُّضُ للموادِّ الضَّارَّةِ في بيئةِ العملِ، مثل الأسبستوس والزَّرنيخ والكروم وعوادمِ الدِّيزل، يزيدُ من احتماليَّةِ تطوُّرِ المرضِ [21].

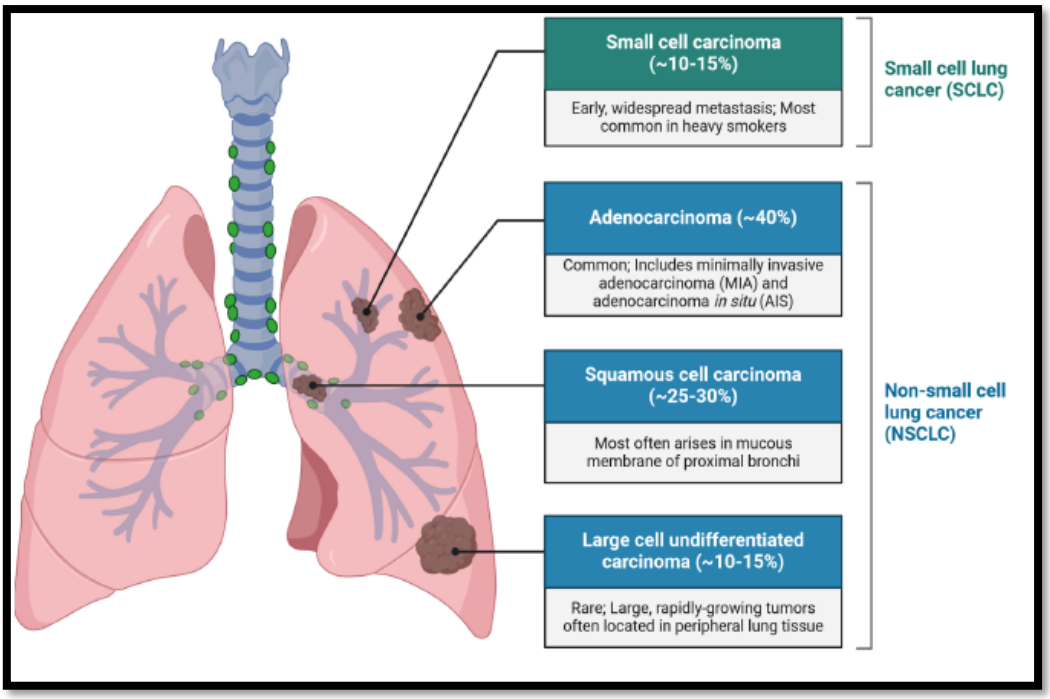
ويُعدُّ غازُ الرادون –وهو غازٌ مُشعٌّ طبيعيٌّ يتواجدُ في التربةِ وموادِّ البناءِ –ثاني أهمَّ مُسبِّبٍ لسرطانِ الرئةِ بعدَ التَّدخينِ. كما يرتبطُ تلوُّثُ الهواءِ، وخاصَّـةً الجُسيماتِ الدَّقيقةِ (PM2.5)، بزيادةِ معدَّلاتِ الإصـابةِ بسرطانِ الرئةِ، لا سيَّما في المناطقِ الحضريَّةِ ذاتِ الكثافةِ المُروريَّةِ العاليةِ والنَّشاطِ الصناعي المُكثَّفِ [22].

أمَّا العواملُ الجينيَّةُ فلها تأثيرٌ كبيرٌ على احتماليَّةِ الإصابةِ بـــ NSCLC. إذ تزيدُ القصَّـةُ العائليَّةُ للإصابةِ بسرطانِ الرئةِ من خطرِ الإصابةِ، ممَّا يُشيرُ إلى وجودِ مُكوِّنٍ وراثيٍّ للمرضِ. كما ترتبطُ بعضُ المُتغيِّراتِ والطَّفراتِ الجينيَّةِ، مثلَ تلكَ التي تُصـيبُ الجينَ الكابحَ للورمِ p53، بزيادةِ خطرِ الإصـابةِ بـ NSCLC. وفضـلاً عن ذلكَ، فإنَّ طفراتٍ مُحدَّدةً مثلَ تغيُّراتِ جيناتِ مسـتقبلِ عاملِ النمو البشـروي (EGFR)، وKRAS، وإعادةِ ترتيبِ جينِ كيناز اللمفوما الكشـمي (anaplastic lymphoma kinase) (ALK) لا تُؤثِّرُ فقط على تطوُّرِ المرضِ، بل تُشكِّلُ أيضاً أهدافاً للعلاجاتِ الشخصية [23].

١-١-٤- الأنواعُ النَّسيجيَّةُ لـ NSCLC:

يتضـمَّنُ NSCLC عدَّةَ أنواعٍ من الأورامِ التي تنشـأُ من الخلايا الظَّهاريَّةِ في الرئةِ، ويُصـنَّفُ إلى ثلاثةِ أنماطٍ رئيسيَّةٍ: السَّرطانةُ الغديّةُ (adenocarcinoma) ونسبتها حوالي ٤٠%، والسَّرطانةُ حُرشُفيّةُ الخلايا (squamous cell carcinoma) نسـبتها ٢٥ – ٣٠%، وسـرطانة الخلايا الكبيرة (large cell carcinoma) نسـبتها ١٠ – ١٥% (الشـكل ٢). ويتميَّزُ كلُّ نوعٍ بخصـائصٍ فريدةٍ تُسـاعدُ في تشخيصِ وعلاجِ هذا المَرضِ المُعقَّدِ [24].

السَّـرطانُ الغديُّ هو النَّوعُ الأكثرُ شـيوعاً، وعادةً ما ينشـأ في الأجزاءِ المُحيطيّةِ من الرئةِ، ويُصـيبُ غالباً غيرَ المُدخنين والأفرادَ الأصغرَ سنَّاً. ينمو السَّرطانُ حُرشفيّ الخلايا عادةً في المناطقِ المركزيَّةِ من الرئةِ ويرتبطُ ارتباطاً وثيقاً بالتَّدخين. يعدُّ سَـرطانُ الخلايا الكبيرة الأندرَ بينها، ويتميَّزُ بشـراسـتهِ العاليةِ وقدرتهِ على الانتشارِ السَّريعِ [25].



الشكل (٢): نظرةٌ عامَّةٌ على أنواعِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا [26]

يتضـمَّنُ تطوُّرُ NSCLC حدوثَ طفراتٍ جينيَّةٍ مُتعددةٍ وتغييراتٍ في مسـاراتِ نُموِّ الخلايا وتَمايُزِها وموتِها. ومن الطَّفراتِ الشَّـائعةِ في هذا المرض تلكَ التي تُصـيبُ جينات EGFR وALK وROS1 وKRAS، والتي تعزِّزُ النُّموَّ غيرَ المُنضـبطِ للخلايا السَّـرطانيَّةِ وانتشـارَها [27]. ويُعدُّ فهمُ هذه الآليَّاتِ الجُزيئيَّةِ أمراً بالغَ الأهميَّةِ لتطويرِ علاجاتٍ مُوجَّهةٍ تُعيقُ هذهِ المساراتِ وتُحسِّنُ نتائجَ المرضى [28].

يظلُّ NSCLC تحدِّياً صـحيَّاً كبيراً بسـببِ ارتفاعِ معدَّلاتِ الوفيَّاتِ النَّاتجةِ عن التَّشـخيصِ المُتأخِّرِ. وتشـملُ الأعراضُ الشَّـائعةُ السُّـعالَ المُسـتمرَّ، وألمَ الصَّـدرِ، وضـيقَ التَّنفُّسِ، وفقدانَ الوزنِ غيرَ المُبرَّرِ، والتي قد تؤخِّرُ التَّشخيصَ. وتلعبُ الأدواتُ التَّشخيصيَّةُ مثلَ الأشعَّةِ السينيَّةِ للصَّدرِ والتَّصويرَ المقطعيَّ المُحوسـبَ (computed tomography) (CT) والتَّصـويرَ المقطعيَّ بـالإصـدارِ البوزيتروني (positron emission tomography) (PET) دوراً حيويَّاً في الكشـفِ عن المرضِ وتحديدِ مرحلتِهِ. كما يُعدُّ الفَحصُ النَّسيجيُّ والخزعةُ ضروريَّين لتأكيدِ التَّشخيصِ وتحديدِ النَّوعِ الفرعي للمرضِ [26].

١-١-٥- التَّوجُّهُ العلاجيُّ:

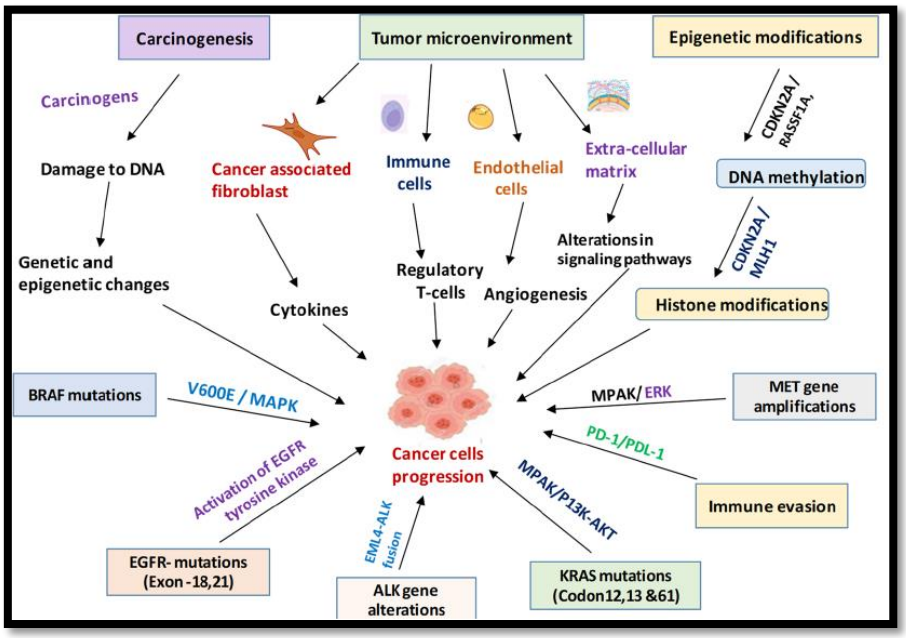
تهدفُ الأبحاثُ الجاريةُ إلى تحديدِ العواملِ الجينيَّةِ المُسبِّبةِ لسرطانِ الرئةِ من أجلِ تحديدِ الأفرادِ المُعرَّضينَ لخطرٍ عالٍ وتطويرِ استراتيجيَّاتٍ وقائيَّةٍ [29]. وقد شهدَ علاجُ NSCLC تطوُّراً كبيراً خلالَ العقدِ الماضي. فبينما لا تزالُ العلاجاتُ التَّقليديَّةُ مثلَ الجراحةِ والعلاجِ الشُّعاعي والكيميائي تلعبُ دوراً أساسيَّاً في تدبيرِ المرضِ، إلَّا أنَّ العلاجاتِ المُوجَّهةَ والمناعيَّةَ الجديدةَ قد أحدثت تحوُّلاً جذريَّاً في النَّتائجِ العلاجيَّةِ [30].

تُقدِّمُ العلاجاتُ المُوجَّهةُ، مثلَ مُثبِّطاتِ التيروزين كيناز (tyrosine kinase inhibitors) (TKIs) للطَّفراتِ الجينيَّةِ الخاصَّةِ مثلَ EGFR وALK، نهجاً شخصيَّاً يُحسِّنُ البُقيا ونوعيَّةَ الحياةِ. كما أثبتتِ العلاجاتُ المناعيَّةُ، بما في ذلكَ مُثبِّطاتِ نقاطِ التَّفتيشِ المناعي (immune checkpoint inhibitors) (ICIs) مثلَ البيمبروليزوماب (pembrolizumab) والنيفولوماب (nivolumab)، فعاليَّتها في تعزيزِ الاستجابةِ المناعيَّةِ ضدَّ الخلايا السَّرطانيَّةِ، ممَّا يُحقِّقُ فوائدَ طويلةَ الأمدِ لبعضِ المرضى [31].

رُغمَ هذهِ التَّطوُّراتِ، لا تزالُ هناكَ تحدِّياتٌ كبيرةٌ في علاجِ NSCLC، مثلَ مُقاومةِ العلاجِ، وتنوُّعِ المرضِ، وعدمِ توفُّرِ العلاجاتِ المُتقدِّمةِ في بعضِ المناطقِ [32]. لذا تُركِّزُ الأبحاثُ الحاليَّةُ على فهمِ آليَّاتِ المُقاومةِ، واستكشافِ أهدافٍ علاجيَّةٍ جديدةٍ، وتطويرِ علاجاتٍ مُركَّبةٍ. كما يُعدُّ الكشفُ المُبكرُ عن المرضِ عبرَ تحسينِ طرائقِ المسحِ (مثلَ التَّصويرِ المَقطعي المُحوسَبِ مُنخفضِ الجرعةِ للأفرادِ المُعرَّضينَ للخطرِ) واستخدامِ التَّشخيصِ الجُزيئي (مثلَ الخزعاتِ السَّائلةِ) عاملاً حاسماً لتحسينِ النَّتائجِ وزيادةِ معدَّلاتِ البُقيا [33].

٢-١-الآليَّاتُ الأساسيَّةُ لتطوُّرِ سرطان الرئة غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC):

يُحرِّكَ تَطوُّرُ سـرطانِ الرئة غيرِ صـغيرِ الخلايا (NSCLC) عبرَ مزيجٍ مُعقَّدٍ من الطَّفراتِ الجينيَّةِ (genetic)، والتَّغيُّراتِ فوقِ الجينيَّةِ (epigenetic)، وتفاعلاتِ الورمِ مع البيئةِ المُحيطةِ بهِ (الشكل ٣). يُعدُّ فهمُ هذهِ الآليَّاتِ حاسـماً لتطويرِ علاجاتٍ مُسـتَهدِفَةٍ وتحسـينِ النَّتائجِ السَّـريريَّةِ للمرضـى [34]. وقد مكَّنت التَّطوُّراتُ في التَّوصـيفِ الجيني والتَّشـخيصِ الجُزيئي من تبنِّي نهجِ العلاجِ الشَّـخصـي (personalized)، ممَّا أحدثَ تحوُّلاً جذريَّاً في تدبيرِ NSCLC. لا تزالُ الأبحاثُ المُستمرَّةُ تكشفُ عن أهدافٍ جينيَّةٍ وجُزيئيَّةٍ جديدةٍ، ممَّا يبعثُ الأملَ في علاجاتٍ أكثرَ فعاليَّةً ونتائجٍ أفضـلَ للمرضـى [35]. يتطوَّرُ NSCLC عبرَ تَفاعُلِ العواملِ الجينيَّةِ والبيئيَّةِ والخلويَّةِ معاً. تبدأُ الحدثيَّةُ بتراكُمِ الطَّفراتِ الجينيَّةِ والتَّغيُّراتِ فوقِ الجينيَّةِ في الخلايا الظَّهاريَّةِ الرئويَّةِ، والتي تُعطِّلُ الوظائفَ الخلويَّةَ الطبيعيَّةَ مثلَ تنظيمِ دورةِ الخليةِ، وموتِ الخلايا المُبرمَجِ، وإصـلاحِ الحمضِ النَّووي، ممَّا يؤدِّي إلى نُموٍّ خلويٍّ غيرِ مَضـبوطٍ وتكوينِ الورمِ [26].



الشكل (٣): العَواملُ السببيَّةُ المُحدِّدةُ للآليَّةِ المُحتملةِ لتطوُّرِ سرطان الرئة غيرِ صغيرِ الخلايا [26]

٢-١-١- التَّسرطنُ (carcinogenesis):

غالباً ما يبدأُ تطوُّرُ NSCLC بالتَّعرُّضِ للموادِّ المُسرطنةِ مثلَ دُخانِ التَّبغِ، والأسبستوس، والرَّادون، والمُلوِّثاتِ الهوائيَّةِ. تُلحِقُ هذهِ الموادُّ ضـــرراً مباشـــراً بالحمضِ النَّووي، ممَّا يؤدي إلى طفراتٍ في جيناتٍ حاسمةٍ تُنظِّمُ نموَّ الخلايا وانقسامَها. تبدأ الخلايا المُصابةُ بعدَ ذلكَ في التَّكاثُرِ مدفوعةً بمزيدٍ من التَّغيُّراتِ الجينيَّةِ وفوقِ الجينيَّةِ. تتَّسمُ هذهِ المرحلةُ بنمو الخلايا المُتحوِّلةِ بسرعةٍ تفوقُ الخلايا الطَّبيعيَّةَ. ومع تراكُمِ المَزيدِ من الطَّفراتِ، تتقدَّمُ الخلايا لتَشكيلِ أورامٍ خبيثةٍ تكتسبُ قدراتٍ مثلَ [36]:

- تكوينِ أوعيةٍ دمويَّةٍ جديدةٍ (angiogenesis)
- تجنُّبِ الموت الخلوي (evasion of apoptosis)
- القدرةِ على الغزو والانتقال (metastasis)

يُســـهمُ الالتهابُ المُزمنُ النَّاتجُ عن التَّعرُّضِ للمُســـرطناتِ في خلقِ بيئةٍ داعمةٍ لنمو الورمِ، ممَّا يزيدُ من عدمِ الاســـتقرارِ الجيني. بمرورِ الوقتِ، تتمكَّنُ الخلايا السَّـــرطانيَّةُ من التَّهرُّبِ من الجهازِ المناعي، ممَّا يســـمحُ لها بالنُّمو دونَ رقابةٍ. كما تلعبُ التَّفاعُلاتُ بين الاســـتعداداتِ الجينيَّةِ والعواملِ البيئيَّةِ دوراً في اختلافِ مســاراتِ تطوُّرِ NSCLC بينَ الأفرادِ. مع تقدُّمِ الورمِ، يُصـبحُ أكثرَ تغايراً (heterogeneity)، ممَّا يزيدُ من صعوبةِ العلاجِ ويُبرزُ الحاجةَ إلى علاجاتٍ شخصيَّةٍ [37].

٢-١-٢- البيئةُ الدَّقيقةُ للورمِ (tumor microenvironment):

تلعبُ البيئةُ الدَّقيقةُ للورمِ دوراً محوريَّاً في تطوُّرِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صـغيرِ الخلايا (NSCLC). تتكوَّنُ هذهِ البيئـةُ من أورمـاتِ اللِّيفِ المُرتبطـةِ بـالسَّـــرطـانِ (cancer-associated fibroblasts) (CAFs)، والخلايا المناعيَّةِ، والخلايا البطانيَّةِ، والمصـــفوفةِ خارج الخليَّةِ (extracellular matrix) (ECM). تدعمُ التَّفاعلاتُ بين الخلايا السَّـــرطانيَّةِ والخلايا المُحيطـةِ بها نموَّ الورمِ وتكوينَ الأوعيـةِ الدَّمويَّةِ الجديدةِ والتَّهرُّبَ من الجهاز المناعي والانتقالَ إلى مناطقٍ أخرى [38]:

- أروماتُ اللِّيفِ المُرتبطةُ بالسَّـرطانِ (CAFs): تُفرزُ عواملَ نموٍّ وسـيتوكيناتٍ تدعمُ نموَّ الخلايا السَّرطانيَّةِ.
- الخلايا المناعيَّةُ: مثلَ البالعاتِ المُرتبطـةِ بالورمِ (tumor-associated macrophages) (TAMs) والخلايا التَّائيَّةِ التَّنظيميَّةِ (regulatory T cells) (Tregs)، التي تُثبِّطُ الاسـتجابةَ المناعيَّةَ.
- الخلايا البطانيَّةُ: تُحفِّزُ تكوينَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ (angiogenesis).
- المَصفوفةُ خارج الخليَّةِ (ECM): توفِّرُ دعماً هيكليَّاً وتؤثِّرُ في مساراتِ الإشاراتِ الخلويَّةِ.

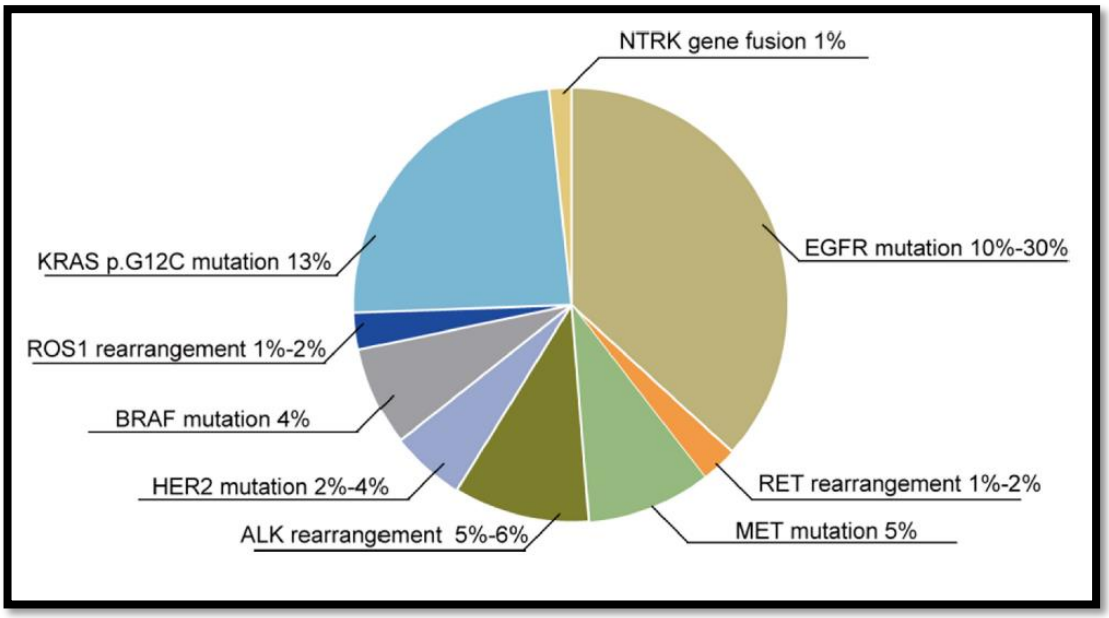
تُساعِدُ الظُّروفُ ناقصةُ الأكسجين داخلَ الورمِ في انتقاءِ خلايا سرطانيَّةٍ أكثرَ عدوانيَّةً وقُدرةً على مقاومةِ العلاجِ. يُعدُّ فهمُ هذهِ التَّفاعلاتِ أساسـيَّاً لتطويرِ اسـتراتيجيَّاتٍ علاجيَّةٍ تسـتهدفُ البيئةَ الدَّقيقةَ للورمِ، ممَّا قد يُعطِّلُ البيئةَ الدَّاعمةَ التي تحتاجُهَا الأورامُ للنُّمو والانتشـــارِ. يُؤدِّي التَّقدُّمُ في هذا المجالِ إلى تطويرِ علاجاتٍ جديدةٍ تُعدِّلُ البيئةَ الدَّقيقةَ للورمِ، ممَّا يُحسِّنُ العلاجاتِ الحاليَّةَ ونتائِجَها للمرضى [26].

٣-١-التَّغيُّراتُ الجينيَّةُ والجُزيئيَّةُ في NSCLC:

يتميَّزُ ســرطانُ الرئةِ غيرُ صــغيرِ الخلايا (NSCLC) بتغيُّراتٍ جينيَّةٍ وجُزيئيَّةٍ مُتعدِّدةٍ تُســهمُ في تطوُّرِهِ. تؤثِّرُ هذهِ التَّغيُّراتُ على مساراتٍ خلويَّةٍ مُختلفةٍ تتحكَّمُ في النُّمو، والبقاءِ، ونضجِ الخلايا. من بينِ الطَّفراتِ الشَّـائعةِ في NSCLC تلكَ التي تُصـيبُ جيناتٍ مثلَ EGFR وKRAS وALK، والتي تلعبُ أدواراً حاســمةً في نقلِ الإشــاراتِ الخلويَّةِ والنُّمو. كما توجدُ تغيُّراتٌ في جيناتٍ أخرى مثل PIK3CA وBRAF وMET تسهمُ في تكوينِ الأورامِ وتطوُّرِها (الشكل ٤) [39].

لا تقتصــرُ التَّغيُّراتُ على الطَّفراتِ الجينيَّةِ فحســب، بل تشــملُ أيضــاً تعديلاتٍ فوقَ جينيَّةٍ (epigenetic changes) مثلَ مَثيَلةِ الحمضِ النَّووي (DNA methylation) وتعديلاتِ الهيسـتوناتِ، والتي تُنظِّمُ التَّعبيرَ الجينيَّ وسلوكَ الورمِ [40]. بالإضـافةِ إلى ذلكَ، يتمُّ تعطيلُ الجيناتِ الكابحةِ للورمِ مثلَ

TP53 و RB1 بشكلٍ شائعٍ، ممَّا يؤدِّي إلى نموٍّ خلويٍّ غيرِ مُنضبطٍ وعدمِ استقرارٍ جيني. لقد سمحت التَّطوُّراتُ في تقنيَّاتِ التَّسلسلِ من الجيلِ التَّالي (next-Generation Sequencing) والتَّشخيصِ الجُزيئي بتحديدِ هذهِ التَّغيُّراتِ بدقَّةٍ، ممَّا مكَّنَ من تطويرِ استراتيجيَّاتٍ علاجيَّةٍ مُخصَّصةٍ تَستهدِفُ العيوبَ الجينيَّةَ المُحدَّدةَ. لذا، فإنَّ فهمَ التَّركيبةِ الجينيَّةِ المُعقَّدةِ لـ NSCLC يُعدُّ أمراً بالغَ الأهميَّةِ لتطويرِ علاجاتٍ مُستَهدِفَةٍ جديدةٍ وتحسينِ النَّتائجِ السَّريريَّةِ للمرضى [26].



الشكل (٤): الطَّفراتُ المُسرطنةُ في سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا [41]

٣-١-١- مُستقبِلُ عاملِ النمو البشروي (EGFR):

يحتوي جزءٌ ملحوظٌ من حالاتِ NSCLC، وخاصَّةً السَّرطانَ الغُديَّ (adenocarcinoma) وغيرَ المُدخِّنين، على طفراتٍ تنشيطيَّةٍ في جينِ EGFR. تتركَّزُ هذهِ الطَّفراتُ غالباً في مناطقٍ مُحدَّدةٍ منَ الجينِ (الإكسونات ١٨-٢١)، ممَّا يؤدِّي إلى تنشيطٍ مُستمرٍّ لإنزيمِ تيروزين كيناز المُرتبطِ بـ EGFR، وبالتَّالي نُموٍّ خلويٍّ غيرِ مُنضبطٍ [26]. لمُواجهةِ هذا التَّأثيرِ، تمَّ تطويرُ أدويةٍ مُستهدفةٍ مثلَ إرلوتينيب (erlotinib) وجيفيتينيب (gefitinib)، والتي تُعرَفُ بمثبِّطاتِ تيروزين كيناز (TKIs). وقد أظهرت هذهِ العلاجاتُ فعاليَّةً عاليةً في المرضى الذين يحملونَ طفراتِ EGFR [42].

٣-١-٢- كيناز اللمفوما الكشمي (ALK):

يُظهِرُ عددٌ قليلٌ من حالاتِ NSCLC إعادةَ ترتيبٍ في جينِ ALK، مثلَ اندماجِ EML4-ALK، والذي يشيعُ أكثرَ لدى غيرِ المُدخِّنين والمرضى الأصغر سنّاً. تؤدِّي هذهِ التَّغيُّراتُ إلى تنشيطٍ دائمٍ في إنزيمِ تيروزين كيناز ALK، ممَّا يُحفِّزُ مساراتٍ تُعزِّزُ نموَّ الخلايا ونجاتَها [26]. أثبتت مُثبِّطاتُ ALK مثل كريزوتينيب (crizotinib) وأليكتينيب (alectinib) فعاليَّةً كبيرةً في تحسينِ نتائجِ العلاجِ للمرضى الذين يعانونَ من إعادةِ ترتيبِ ALK [43].

٣-١-٣- جين KRAS:

تعدُّ طفراتُ KRAS من أكثرِ التَّغيُّراتِ الجينيَّةِ شيوعاً في NSCLC، وخاصَّةً في السَّرطانِ الغُدي والمُدخِّنين. تحدثُ هذهِ الطَّفراتُ غالباً في مواقعٍ محدَّدةٍ من الجين (الكودونات ١٢، ١٣، و٦١)، ممَّا يؤدِّي إلى تنشيطِ مساراتٍ مثلَ MAPK وPI3K-AKT، والتي تُعزِّزُ النُّموَّ الخلويَّ ومقاومةَ الموتِ المُبرمَجِ [26]. كان تطويرُ علاجاتٍ مُستَهدِفَةٍ فعَّالةٍ لطفراتِ KRAS تحدِّياً كبيراً، ولكن ظهرت مؤخَّراً أدويةٌ واعدةٌ مثلَ سوتوراسيب (sotorasib) وأداغراسيب (adagrasib)، والتي تستهدفُ طفرةَ KRAS G12C تحديداً، وأظهرتَ نتائجَ إيجابيَّةً في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ [44].

٣-١-٤- تغيُّراتٌ جينيَّةٌ أخرى:

جينُ ROS1: تؤدي إعادةُ ترتيبِ جينِ ROS1 إلى تكوينِ بروتيناتٍ اندماجيَّةٍ (fusion proteins) في حالةِ تنشيطٍ دائمٍ، ممَّا يُحفِّزُ إشاراتٍ سرطانيَّةً. وقد أثبتَت مُثبِّطاتُ ROS1 مثلَ كريزوتينيب (crizotinib) فعاليَّتها في علاج NSCLC المترافقِ بإعادةِ ترتيبِ ROS1. كما يتمُّ تطويرُ أدويةٍ أحدثَ مثل إنتركتينيب (entrectinib) ولورلاتينيب (lorlatinib) للتغلُّبِ على مُقاومةِ الأدويةِ [45].

جينُ BRAF: توجدُ طفراتُ BRAF (خاصَّةً V600E) في مجموعةٍ فرعيَّةٍ من حالاتِ NSCLC. تعملُ مُثبِّطاتُ BRAF مثل فيمورافينيب (vemurafenib) ودابرافينيب (dabrafenib) على استهدافِ

هذهِ الطَّفراتِ، كما أنَّ الجمعَ بينها وبينَ مُثبطاتِ MEK (مثلَ ترامتينيب trametinib) يُحسِّـــنُ النَّتائجَ العلاجيَّةَ عبرَ تثبيطٍ مُتعدِّدِ النقاطِ في مسارِ الإشاراتِ [26].

جينُ MET: تلعبُ تضخيماتُ جينِ MET وطفراتُ حذفِ الإكسون ١٤ دوراً في تطوُّرِ NSCLC عبرَ تنشـــيطِ مُســـتقبلِ MET كيناز. وتشـــملُ العلاجاتُ المُســـتهدفةُ أدويةً مثل كريزوتينيب وكابماتينيب (capmatinib)، بينما أظهرت أدويةٌ أحدثَ مثلَ تيبوتينيب (tepotinib) نتائجَ واعدةً في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ [26].

٣-١-٥- التَّغيُّراتُ فوقُ الجينيَّةِ:

مَثيلـةُ الحِمضِ النَّووي (DNA methylation): يمكنُ أن تؤدِّي أنمـاطٌ غيرُ طبيعيَّـةٍ من مَثيَلَـةِ الحمض النووي إلى كتمِ جيناتٍ مُهمَّةٍ تُنظِّمُ دورةَ الخليَّةِ والموتَ المُبرمَجَ. يمكنُ الكشفُ عن هذهِ التَّغيُّراتِ باستخدامِ الخزعاتِ السَّائلةِ، ممَّا قد يُساعِدُ في التَّشخيصِ المُبكِّرِ وتَتبُّعِ تطوُّرِ المرضِ [26].

تعديلاتُ الهيســـتونات (histone modifications): تؤثِّرُ التَّغيُّراتُ في أنماطِ أســـيَلَةِ ومَثيَلَةِ الهيســـتوناتِ على بنيةِ الكروماتين والتَّعبيرِ الجيني، ممَّا يُعزِّزُ تكوينَ الأورامِ. يُجري الباحثونَ حاليَّاً دراساتٍ على أدويةٍ مثلَ مُثبِّطاتِ هيستون ديستيلاز لاستعادةِ أنماطِ التَّعبيرِ الجيني الطَّبيعيَّةِ [46].

٣-١-٦- التهرُّبُ المناعيُّ:

غالباً ما تَســـتخدِمُ خلايا NSCLC آليَّةَ نقاطِ التَّفتيشِ المناعي (Immune Checkpoints) مثلَ مســـارِ ربيطةِ موت الخلايا المبرمج ١ (PD-L1) لتفادي الجهاز المناعي. تعملُ مُثبِّطاتُ نقاطِ التَّفتيشِ المناعي (ICIs) مثلَ بيمبروليزومـاب (pembrolizumab) ونيفولومـاب (nivolumab) على إعـادةِ تفعيلِ الاستجابةِ المناعيَّةِ ضدَّ الخلايا السَّرطانيَّةِ [26]. أصـبحَت المُشـاركةُ بينَ هذهِ الأدويةِ والعلاجاتِ الأخرى (مثلَ الكيميائي والعلاجاتِ المُستَهدفَةِ) نهجاً شـائعاً في علاجِ NSCLC المُتقدِّمُ. كما يتمُّ دراسـةُ مُثبِّطاتٍ جديدةٍ ومشاركاتٍ علاجيَّةٍ لتحسينِ النَّتائجِ وزيادةِ نسبةِ المرضى المُستجيبينَ للعلاجِ [47].

الفصلُ الثَّاني: التَّقييمُ والتَّشخيصُ وتحديدُ المرحلةِ

١-٢-التَّقييمُ الأوَّليُّ:

١-٢-١- التَّقييمُ السَّريريُّ:

قد يُشتبَهُ بسرطانِ الرئةِ إذا كانَ المريضُ يعاني إمَّا من أعراضٍ توحي بالسَّرطانِ (مثلَ السُّعالِ، ونفثِ الدَّمِ، وضيقِ التَّنفُّسِ) أو من شذوذٍ عرضيٍّ في التَّصويرِ (مثلَ التصويرِ المقطعي المُحوسبِ للصَّدرِ الذي يُجرى لسببٍ آخرَ لدى مريضٍ لا يُعاني من أعراضٍ)، أو من خلالِ المَسحِ بالتَّصويرِ المَقطعي المُحوسَبِ مُنخفضِ الجرعةِ. كما قد يظهرُ المرضى أعراضَ المُتلازماتِ نظيرةِ الورميَّةِ. في كلِّ مريضٍ يُشتبَهُ بإصابتهِ بسرطانِ الرئةِ، ينبغي أخذُ قصَّةٍ مرضيَّةٍ مفصَّلةٍ وإجراءُ فحصٍ سريريٍّ شاملٍ، مع التَّركيزِ خاصَّةً على الأعراضِ غيرِ الرئويَّةِ التي قد تُشيرُ إلى وجودِ نقائلٍ (الجدول ١) [48].

١-٢-٢- التَّقييمُ الشُّعاعيُّ:

في المرضى المشتبه بإصابتهم بسرطان الرئة، يجبُ مُراجعةُ جميعِ صورِ الصَّدرِ الحاليَّةِ ومُقارنَتُها بالصُّورِ السَّابقةِ، حيثُ أنَّ المُدَّةَ الزَّمنيَّةَ لتطوُّرِ الآفاتِ المُكتشفةِ تُعدُّ عاملاً مُهمَّاً في تحديدِ احتماليَّةِ أن تُمثِّلَ العقدةُ أو الكتلةُ سرطاناً. تشملُ مظاهرُ التَّصويرِ التي تُثيرُ الشُّكوكَ بوجودِ سرطانِ الرئةِ [49]:

- ظهورُ آفاتٍ جديدةٍ
- نموٌّ قابلٌ للقياسِ في أي عقدةٍ أو كتلةٍ
- عقيداتٌ جنبيَّةٌ
- عقدٌ لمفاويَّةٌ في منطقةِ السُّرَّةِ الرئويَّةِ أو حولَ الرُّغامى متضخِّمةٌ أو غيرُ متناظرةٍ
- آفةٌ داخلَ القصبةِ

- منطقةُ تكثُّفٍ يُشتبَهُ بأنَّها ذاتُ رئةٍ لا تتحسَّنُ بالعلاجِ الدَّوائي
- تشملُ المظاهرُ الإضافيَّةُ بالتَّصويرِ المقطعي المُحوسَبِ للصَّدرِ التي توحي بالخباثةِ: آفاتٌ ذاتُ حدودٍ غيرِ مُنتظمةٍ أو مشوَّكةٍ، آفاتٌ كهفيَّةٌ ذاتُ جدارٍ سميكٍ، عقدٌ تحتوي على مُكوِّنٍ صلبٍ ومُكوِّنٍ أقلَّ كثافةً (زجاج مغشى)، كثافاتُ زجاجٍ مغشَّى (ground glass) صرفةً (خاصَّةً عندما تكونُ مُستمرَّةً أو يزدادُ حجمها ببطءٍ على مدى أشهر إلى سنوات)، عقدٌ مُتعدِّدةٌ (قد توحي بالنقائل)
- تضمُّ الموجوداتُ المُثيرةُ للقلقِ ولكنَّها أقلُّ نوعيَّةً انصبابَ الجنبِ، والانخماصَ، واللُّويحاتَ الجنبيَّةَ التي قد تُشيرُ إلى تعرُّضٍ كبيرٍ للأسبستوس.

الجدول (١): الأعراض التي توحي بوجودِ نقائل [48]

الأعراضُ المأخوذةُ من القصَّةِ المرضيَّةِ:
بنيويَّةٌ: فقدانُ الوزنِ غيرِ المبرَّرِ عضليَّةٌ هيكليَّةٌ: ألمٌ هيكليٌّ بؤريٌّ عصبيَّةٌ: صداعٌ، غشي، اختلاجاتٌ، ضعفٌ في الأطرافِ، تغيُّراتٌ حديثةٌ في الحالةِ النَّفسيَّةِ
العلاماتُ من الفحصِ السَّريري:
ضخامةُ العُقدِ اللَّمفاويَّةِ (أكبر من ١ سم) بحَّةٌ في الصَّوتِ، متلازمةُ الوريدِ الأجوفِ العلوي ألمٌ في العظام ضخامةٌ كبديَّةٌ (أكبر من ١٣ سم) علاماتٌ عصبيَّةٌ بؤريَّةٌ، وذمةُ حُليمةِ العصبِ البصري كتلةٌ في الأنسجةِ الرَّخوةِ
الفحوصُ المخبريَّةُ الروتينيَّةُ:
الهيماتوكريت، أقلَّ من ٤٠% عندَ الذُّكور وأقلَّ من ٣٥% لدى الإناث ارتفاع مستوى الفوسفاتاز القلويَّةِ، غامَّا غلوتاميل ترانسفيراز، ناقلةِ أمين الأسبارتات

١-٢-٣- التَّقييمُ المخبريُّ:

عندما يكونُ التَّصويرُ الصَّدري مُثيراً للشُّكوكِ بوجودِ سرطانِ الرئةِ، تُجرَى الفحوصُ المخبريَّةُ التَّاليةُ لتحديدِ النَّقائلِ المُحتَمَلةِ أو المتلازماتِ نظيرةِ الورميَّةِ [50]: تعدادُ الدَّمِ الكاملِ، الشَّوارد، الكالسيوم، الفوسفاتازُ القلويَّةُ، ناقلة أمين الألانين، الكرياتينين، الألبومين، ونازعة هيدروجين اللاكتات.

يمكنُ أن يتنبَّأَ الفحصُ السَّريريُّ المُفصَّلُ مع الفحوصِ المخبريَّةِ باحتماليَّةِ وجودِ نقائلٍ لدى مرضى سرطانِ الرئةِ، وخاصَّةً سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) [51]. قد تؤدي نتائجُ الاختباراتِ غيرُ الطَّبيعيَّةِ في هذه الظُّروفِ إلى طلبِ تصويرٍ إضافيٍّ يُوجِّهُ الطَّبيبَ في عملِهِ التَّشخيصي وتحديدِ المرحلةِ. على سبيل المثالِ [51]:

- يجبُ أن تدفعَ اضطِّراباتُ اختباراتِ وظائفِ الكبدِ إلى إجراءِ تصويرٍ مُوجَّهٍ للكبدِ.
- يجبُ أن يدفعَ ارتفاعُ الكالسيوم إلى إجراءِ تصويرٍ إضافيٍّ لتحَرّي النقائلِ العظمِية و/أو تقييمِ المظاهرِ نظيرةِ الورميَّةِ للورمِ البدئي.
- قد يكونُ ارتفاعُ الفوسفاتازِ القلويَّةِ بسببِ نقائلِ الكبدِ أو العظامِ ويجبُ أن يدفَعَ إلى قياسِ غامَّا غلوتاميل ترانسببتيداز (gamma glutamyl transpeptidase) (GGT). عندما تكونُ GGT طبيعيَّةَ، يُستَطبُّ تقييمُ النَّقائلِ للعظامِ. عندما تكونُ GGT غيرَ طبيعيَّةٍ، يُستَطبُّ تقييمُ النَّقائلِ للكبدِ.

٢-٢-المقاربةُ التَّشخيصيَّةُ وتحديدُ المرحلةِ الشُّعاعيُّ:

٢-٢-١- التَّصويرُ المقطعيُّ المُحوسَبُ للصَّدرِ (CT):

يجب إجراءُ تصويرٍ مقطعي مُحوسَبٍ للصَّدرِ مع حقنِ المادَّةِ الظليلةِ وريديَّاً لكلِّ مريضٍ يُشتَبَهُ بإصابتِهِ بسرطانِ الرئةِ. يحسِّنُ التَّصويرُ مع المادَّةِ الظليلةِ تقييمَ غزو المُنصِّفِ، وإصابةَ العقدِ اللمفاويَّةِ،

وإصـابةَ غشـاءِ الجنبِ أو التَّامورِ، وكذلكَ إصـابةَ جدارِ الصَّـدرِ أو الكبدِ أو الغدَّةِ الكظريَّةِ أو الأنسـجةِ الرَّخوةِ. بالنِّسبةِ للمرضى المُعرَّضينَ لخطرِ اعتلالِ الكليةِ النَّاجمِ عن المادَّةِ الظَّليلةِ، تُستَخدَمُ عادةً طرائقٌ لتقليلِ خطرِ حدوثِ أذيَّةٍ كلويَّةٍ حادَّةٍ (مثلَ المحلولِ الملحي الوريدي) بدلاً من إجراء التَّصـــويرِ المقطعي بدونِ مادَّةٍ ظليلةٍ. من الأفضلِ إجراءُ CT عموماً كاختبارٍ مُستقلٍّ حتَّى لو أُجريَ تصويرُ الجسمِ بالكاملِ بالإصدارِ البوزيتروني (PET)، حيثُ غالباً ما تُجرَى دراساتُ PET بدونِ مادَّةٍ ظليلةٍ وباستخدامِ صورٍ مقطعيَّةٍ مُحوسبةٍ ذاتِ دقَّةٍ أقلَّ [3].

من مزايا التَّصويرِ المقطعي المحوسبِ للصَّدرِ [52]:

١- تحديدُ مرحلةِ الورمِ (TNM) وفقاً للإصدارِ التَّاسعِ من دليلِ اللجنةِ الأمريكيَّةِ المُشتركةِ للسَّرطانِ (American Joint Commission on Cancer) (AJCC) [53]:

- مرحلةُ الورمِ (T): يوفِّرُ CT تعريفاً تشريحيَّاً للورمِ البدئي في الرئةِ بما في ذلكَ الموقعُ، والحجمُ، ومدى الغزو، والتي هي المكوِّناتُ الأساسيَّةُ للمرحلةِ (T).
- مرحلةُ العقدِ اللَّمفاويَّةِ (N): يمكنُ أن يُشـيرَ CT إلى تضـخُّمِ العقدِ اللَّمفاويَّةِ، رغمَ أنَّ ذلكَ ليسَ دقيقاً بنسـبةِ ١٠٠%. عندما تكونُ خزعةُ العقدةِ اللَّمفاويَّةِ مطلوبةً، يمكنُ أيضـاً اسـتخدامُ CT لتوجيهِ اختيارِ موقعِ (مواقعِ) الخزعةِ.
- مرحلةُ النقائلِ (M): يكشفُ CT عن الانتقالاتِ الموضعيَّةِ أو النَّاحيَّةِ (مثل الانتقالِ إلى غشاءِ الجنب أو التامور أو العمود الفقري الصدري أو جدارِ الصَّدر أو النُّسجِ الرَّخوةِ).

٢- تقييمُ الحالاتِ المُرافقةِ لسـرطانِ الرئةِ مثلَ: الانخماصِ (الذي يشـيرُ إلى المرحلةِ T2) وذاتِ الرئةِ ما بعدَ الانسـداديَّةِ (postobstructive pneumonia). يمكنُ لـ CT أيضـاً كشـفُ أمراضِ الرئةِ الأخرى (مثلَ النفاخِ أو أمراض الرئةِ الخلاليَّةِ) التي قد تؤثِّرُ على خياراتِ العلاجِ.

٣- تسهيلُ الاختباراتِ الإضافيَّةِ: يسهِّلُ تقييمُ CT لمرحلةِ TNM إجراءَ استقصاءاتٍ إضافيَّةً (على سبيلِ المثالِ، التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي للضَّفيرةِ العضديَّةِ أو إصابةِ العظامِ) وكذلكَ يسهِّلُ تحديدَ موقعِ الخزعةِ الأمثل.

من عيوبِ التَّصويرِ المقطعي المُحوسَبِ الحساسيَّةُ المُنخفضةُ في كشفِ نقائلِ العقدِ اللَّمفاويَّةِ (حساسية ٥٥%، نوعيَّة ٨١%). كذلكَ لا يُعتَمدُ عليهِ في تحديدِ مرحلةِ المُنصِّفِ بدقَّةٍ، ممَّا يتطلَّبُ عادةً أخذَ عينةٍ نسيجيَّةٍ لتأكيدِ النقائلِ [52].

٢-٢-٢- تصويرُ الانتقالاتِ المُحتملةِ:

١- **التَّصويرُ الشَّاملُ (comprehensive imaging)**: يَستخدمُ التَّصويرَ المقطعيَّ بالإصدارِ البوزيتروني (PET) لتقييمِ النقائلِ في الجسمِ كلِّهِ، خاصَّةً في الحالاتِ المُشتبَهِ بانتقالها (المرحلةُ III والمرحلةُ IV). من ميِّزاتِ هذا التَّصويرِ أنَّهُ يكشفُ الأمراض الخفيَّةَ مقارنةً بـ CT وحدهُ، ويقلِّلُ الجراحاتِ غيرِ الضَّروريَّةِ في بعضِ الحالاتِ. من قيودِ هذا التَّصويرِ، معدَّلُ إيجابيَّاتٍ كاذبةٍ مُرتفعٍ (١٠ – ٣٠ %) بسببِ الأمراض الالتهابيَّةِ أو الخمجيَّةِ، ولا يكشفُ بشكلٍ جيِّدٍ عن انتقالاتِ الدِّماغِ، ممَّا يتطلَّبُ التَّصويرَ بالرَّنينِ المغناطيسي (MRI) [52].

٢. **التَّصويرُ المُوجَّهُ سريريَّاً (clinical-directed imaging)**: يعتمدُ على الأعراضِ والفحصِ السَّريري لتحديدِ الحاجةِ إلى تصويرٍ إضافيٍّ. من ميزاتهِ القيمةُ التنبؤيَّةُ السَّلبيَّةُ العاليةُ (٩٥% لنقائل الدِّماغ، ٩٤% لنقائلِ البطن، ٨٩% لنقائلِ العظام)، ولكن لديهِ حساسيَّةٌ منخفضةٌ للكشفِ عن نقائلِ العقدِ اللَّمفاويَّةِ وقد يفوِّتُ بعضَ الأمراضِ الخفيَّةِ. تقييمُ مواقعٍ مُحدَّدةٍ للنقائلِ [52]:

- **العقدُ اللَّمفاويَّةُ**: يُعتبَرُ حجمُ العقدةِ الذي يزيدُ عن ١ سم غيرَ طبيعي في CT مع الحقن ويزيدُ الشُّبهةَ بنقائلِ العقدِ اللمفاويَّةِ، يمكنُ تقييمُ العقدِ اللمفاويَّةِ الحديَّةِ أو المتضخِّمةِ بـ PET. تعدُّ الخزعةُ عبرَ التَّنظيرِ القصبي الموجَّهةُ بالأمواجِ فوقِ الصوتيَّةِ ضروريةً لتأكيدِ الانتقال.

- **الدِّماغُ والعمودُ الفقريُّ والأعصابُ:** يكشفُ MRI المُعزَّزُ بالغادولينيوم عن آفاتِ الدِّماغِ وآفاتِ عظامِ العمودِ الفقري، ويمكنُهُ التَّمييزُ بين النقائلِ وآفاتِ الجهازِ العصبي المركزي الأخرى بحساسيَّةً أكبرَ من MRI غيرِ المُعزَّزِ. يُعدُّ MRI المُعزَّزُ بالغادولينيوم الاختبارَ الأمثلَ لأنَّهُ أكثرُ حساسيَّةً من CT وMRI غيرِ المُعزَّزِ، وPET. في حالِ عدمِ توفُّرِ MRI، يُعدُّ CT للدِّماغ مع حقنِ المادَّةِ الظليلةِ بديلًا. يُعدُّ تصويرُ PET باستخدامِ فلوريد الغليكوجين ضعيفَ الحساسيَّةِ في تحديدِ نقائلِ الدِّماغِ.
- **غشاءُ الجنب:** تتظاهرُ النَّقائلُ الجنبيَّةُ عادةً على شكلِ انصبابِ جنبٍ، وعُقيداتٍ جنبيَّةٍ مُتعدِّدةٍ، وامتدادٍ مباشرٍ للورمِ البدئي إلى غشاءِ الجنبِ أو جدارِ الصدرِ. قد يتطلَّبُ التَّقييمُ الكاملُ لمرضِ غشاءِ الجنبِ عدَّةِ طرقِ تصويرٍ (مثلَ PET، والأمواج فوق الصوتية، و/أو MRI) بالإضافةِ إلى اختباراتٍ غازيةٍ (مثلَ بزلِ الجنبِ، وتنظيرِ الجنبِ، أو خزعةِ الجنبِ). على الرُّغمِ من أهميَّةِ التَّصويرِ في الكشفِ عن النَّقائلِ الجنبيَّةِ المُشتبَهِ بها، إلَّا أنَّهُ لا يُغني عادةً عن أخذِ عيِّنةٍ من غشاءِ الجنبِ للتَّأكيدِ النَّسيجي.
- **الغدَّةُ الكظريَّةُ:** معظمُ العقدِ الكظريَّةِ حميدةٌ في NSCLC، لكن قد يكونُ MRI أو PET ضروريين للتَّقييمِ.
- **الكبدُ:** نادراً ما يكونُ موقعاً وحيداً للنقائلِ، لكنَّ الخزعةَ مطلوبةٌ إذا كانت هناكَ شكوكٌ.
- **العظام:** PET متفوِّقٌ على ومضانِ العظامِ في الدقَّةِ.

٣-٢-التَّشخيص:

لا يُمكنُ تأكيدُ تشخيصِ سرطانِ الرئةِ دونَ فحصٍ نسيجيٍّ قاطعٍ. يتطلَّبُ هذا على الأقلِّ اختيارَ موقعِ خزعةٍ مُناسبٍ وأخذَ عيِّنةٍ كافيةٍ للفحصِ المجهري. كما يجبُ مُراعاةُ الحصولِ على عيِّنةٍ كافيةٍ لتحاليلٍ تكميليَّةٍ مثلَ التلويناتِ المناعيَّةِ النَّسيجيَّةِ الكيميائيَّةِ (immunohistochemistry) (IHC) والتَّحاليلِ الجينيَّةِ [3].

٣-٢-١- خزعةُ الأنسجةِ:

يعدُّ الحصولُ على نسيجٍ للفحصِ المجهري ضروريَّاً لتشخيصِ وتحديدِ مرحلةِ المرضِ لدى المرضى المُشتَبَهِ بإصابتهم بسرطانِ الرئةِ. مُعظمُ البياناتِ مُستمدَّةٌ من دراساتٍ حولَ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC). عادةً ما تُفضَّلُ الطَّرائقُ الأقلُّ غزواً (مثلَ تنظيرِ القصباتِ) على الطَّرائقِ الجراحيَّةِ الأكثرِ غزواً (مثلَ جراحةِ الصَّدرِ بمساعدةِ الفيديو أو تنظيرِ المُنصِّفِ) لأخذِ الخزعةِ الأوَّليَّةِ. ومعَ ذلكَ، بالنِّسبةِ للمرضى الذين لديهم آفاتٌ رئويَّةٌ محيطيَّةٌ مَشبوهةٌ ومعزولةٍ يُشتبَهُ بأنَّها مرضٌ موضعيٌّ، قد تُفضَّلُ الخزعةُ الجراحيَّةُ لأنَّها تسمحُ بالتَّشخيصِ والاستئصالِ العلاجي في وقتٍ واحدٍ [52].

عند اختيارِ طريقةِ أخذِ الخزعةِ، يجبُ مراعاةُ معدَّلِ نجاحِ الحصولِ على عيِّنةٍ من الهدفِ المُرادِ فحصُهُ مع الأخذِ في الاعتبارِ السَّلامةَ والسُّرعةَ، وكذلكَ تفضيلاتُ المريضِ وقِيَمَهُ الشَّخصيَّةَ [52]:

- **تنظيرُ القصباتِ مع خزعةٍ مُوجَّهةٍ بالأمواجِ فوقِ الصَّوتيَّةِ:** أصبحت الطَّريقةَ الأكثرَ استخداماً لتشخيصِ NSCLC بسببِ دقَّتها العاليةِ في الوصولِ إلى الأورامِ المركزيَّةِ ومُعظَمِ العُقدِ اللَّمفاويَّةِ في المُنصِّفِ.
- **الخزعةُ المُوجَّهةُ بالأشعَّةِ المقطعيَّةِ (CT-guided biopsy):** تُستَخدَمُ عندما تكونُ الآفاتُ غيرَ قابلةٍ للوصولِ عبرَ التَّنظيرِ (مثلَ الآفاتِ المحيطيَّةِ).

إذا كانت العيِّنةُ الأوَّليَّةُ غيرَ كافيةٍ أو غيرَ حاسمةٍ، يُطلَبُ إجراءُ خزعةٍ ثانيةٍ، ويُفضَّلُ هنا الطَّرائقُ التي تُوفِّرُ كميَّةً أكبرَ من النَّسيجِ (مثلَ الخزعةِ الجراحيَّةِ أو الخزعةِ بالإبرةِ السَّميكةِ المُوجَّهةِ بـ CT).

يمكنُ إجراءُ التَّشخيصِ المرضي باستخدامِ [52]:

- عيِّناتٍ خلويَّةٍ (cytologic) من مواقعٍ متعدِّدةٍ مثلَ الرئةِ (القشعِ، أو عيِّناتِ الرَّشفِ بالإبرةِ عبرَ الصَّدرِ، أو الغسالةِ/الفرشاةِ بتنظيرِ القصبات) أو العقدِ اللمفاويَّةِ (عيِّناتِ الرَّشفِ بالإبرةِ عبرَ

الصَّدرِ أو عبرَ القصباتِ أو عبرَ المريء) أو النقائلِ البعيدةِ (سائلِ الجنبِ، أو عيِّناتِ الرَّشفِ بالإبرةِ من النقائلِ كالنقائلِ الكبديَّةِ على سبيلِ المثالِ).

- عيِّناتٍ نسيجيَّةٍ (histologic) من مواقعٍ متعدِّدةٍ مثلَ الرئةِ (الخزعاتِ القصبيَّةِ، أو خزعاتِ الإبرةِ عبرَ الصَّدرِ، أو الخزعاتِ الجراحيَّةِ) أو العقدِ اللمفاويَّةِ (الخزعةِ بالإبرةِ السَّميكةِ عبرَ القصباتِ أو عبرَ جدارِ الصَّدرِ أو الخزعاتِ الجراحيَّةِ) أو النقائلِ البعيدةِ (الخزعةِ بالإبرةِ السَّميكةِ للنسيجِ النَّقيلي).

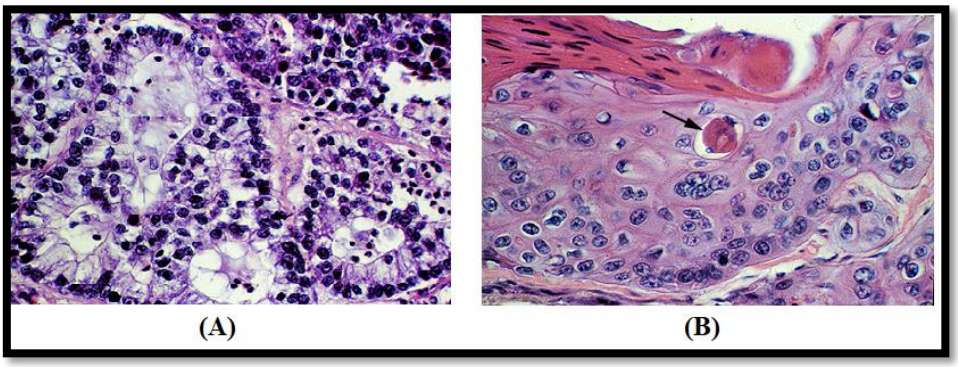
العيِّناتُ النَّسيجيَّةُ مُفضَّلةٌ لأنَّها تَسمحُ بتمييزٍ أفضلَ بين السَّرطانِ الغدي والسَّرطانِ حُرشفيّ الخلايا، كما توفِّرُ كميَّةً أكبرَ من النَّسيجِ للتلويناتِ المناعيَّةِ الكيميائيَّةِ النَّسيجيَّةِ (IHC) والتَّحاليلِ الجينيَّةِ [52].

٣-٢-٢- الفحصُ النَّسيجيُّ المرضيُّ، والكيمياءُ المناعيَّةُ النَّسيجيَّةُ، والطَّفراتُ الجينيَّةُ:

يُعدُّ التَّمييزُ بين الأنواعِ النَّسيجيَّةِ لـ NSCLC أمراً بالغَ الأهميَّةِ لتوجيهِ الاختباراتِ اللَّاحقةِ للطَّفراتِ المُحدَّدةِ، وتحديدِ العلاجِ المُناسبِ، بما في ذلكَ تحديدُ المرضى الذين هم أكثرُ احتمالاً للاستجابةِ للعلاجاتِ الموجَّهةِ الأحدثِ. تشملُ السِّماتُ الباثولوجيَّةُ (المَرضيَّةُ) للأنواعِ الفرعيَّةِ النَّسيجيَّةِ الأربعةِ الرَّئيسيَّةِ لـ NSCLC ما يلي [54]:

- السَّرطانُ الغديُّ (Adenocarcinoma): يتميَّزُ بتكوينِ غددٍ سرطانيَّةٍ أو وجودِ المُخاطين (mucin) داخلَ الخلايا (الشكل ٥). تُظهِرُ التلوياتُ المناعيَّةُ الكيميائيَّةُ النَّسيجيَّةُ إيجابيَّةً لـ TTF-1، Napsin-A، CK7.
- السَّرطانُ حُرشفيّ الخلايا (Squamous Cell Carcinoma): يتميَّزُ بإنتاجِ الكيراتين من قِبَلِ خلايا الورمِ أو وجودِ جسورٍ بينَ الخلايا (الشكل ٥). تُظهِرُ التلوياتُ المناعيَّةُ الكيميائيَّةُ النَّسيجيَّةُ إيجابيَّةً لـ P40، P63، CK5/6.

- السَّرطانُ الغديُّ الحُرشفيّ (Adenosquamous Carcinoma): يحتوي على مُكوِّناتٍ غديَّةٍ وحُرشفيّةٍ بنسبةٍ تزيدُ عن ١٠%.
- سَرطانُ الخلايا الكبيرة (Large Cell Carcinoma): لا تظهرُ فيه سماتُ التَّمايُزِ الغدي أو الحُرشفيّ.



الشكل (٥): صورةٌ مجهريَّةٌ عاليةُ الطَّاقة توضح النَّمطَ العنبي النَّموذجي للتَّمايُزِ الغدي الملحوظِ في السَّرطانِ الغدي (adenocarcinoma) (A). يظهرُ الكيراتين (السَّهم) على شكلِ سيتوبلازما حمضيَّةٍ شمعيَّةٍ داكنةِ اللون في السَّرطانِ حُرشفيّ الخلايا المُتقرِّنِ (B) [54]

تشـــملُ الطَّفراتُ القابلةُ للعلاجِ المُوجَّهِ طفراتِ EGFR، وإعادةَ ترتيبِ جينِ ALK، وطفراتٍ أخرى مثل ROS1، BRAF، KRAS. يجبُ إجراءُ الاختباراتِ الجينيَّةِ لسـرطاناتِ الرئةِ الغديَّةِ لتحديدِ العلاجِ الأمثلِ. يتمُّ أيضـاً فحصُ عيِّناتِ NSCLC للتَّعبيرِ عن PD-L1 لتحديدِ مدى مُلاءَمةِ العلاجِ بمثبِّطاتِ نقطةِ التَّفتيشِ المناعي (ICIs) [54].

٤-٢-تحديدُ المرحلةِ (staging):

يَستَخدَمُ الإصدارُ التَّاسعُ من دليلِ تحديدِ مرحلةِ السَّرطانِ الذي أصدرتهُ اللجنةُ الأمريكيَّةُ المُشتركةُ للسَّرطانِ (AJCC) لتحديدِ مرحلةِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) (الجدول ٢) و(الجدول ٣) [53]. تُحدِّدُ مرحلةُ NSCLC العلاجَ المُناسبَ، ويوفِّرُ معلوماتٍ إنذاريَّةً قيِّمةً.

الجدول (٢): تصنيفُ TNM المرحليُّ لـ NSCLC وفقاً لـ AJCC الإصدار التَّاسع [53]

الورمُ البدئيُّ (T)	
Tx	لا يمكنُ تقييمُ الورمِ البدئي يشملُ الأورامَ التي تمَّ إثباتُها من خلالِ وجودِ خلايا خبيثةٍ في القشعِ أو الغسالاتِ القصبيَّةِ ولكن لم تتمَّ رؤيتُها عن طريقِ التَّصويرِ أو تنظيرِ القصباتِ
T0	لا يوجدُ دليلٌ على ورم بدئي
Tis	سرطانٌ لابد (Carcinoma in situ)
T1	القطرُ الأعظميُّ للورمِ ≤ ٣ سم ومُحاطٌ بالرئةِ أو الجنبِ الحشويَّةِ، أو الورمُ ضمنَ قصبةٍ فصيَّةٍ (أو أكثر) محيطيَّةٍ وليسَ رئيسيَّةٍ.
	T1mi: سرطان غدي طفيفُ الغزو (القطر الأعظمي ≤ ٣ سم) بنمطٍ ليبيدي سائد والقطر الأعظمي للغزو ≤ ٠,٥ سم
	T1a: القطر الأعظمي للورم ≤ ١ سم أو ورمٌ من أيِّ حجمٍ يقتصرُ مُكوِّنهُ الغازي على جدارِ القصبةِ وقد يمتدُّ بشكلٍ دانٍ إلى القصبة الرئيسية
	T1b: القطر الأعظمي للورم > ١ سم ولكن ≤ ٢ سم
	T1c: القطر الأعظمي للورم > ٢ سم ولكن ≤ ٣ سم
T2	القطر الأعظمي للورم > ٣ سم ولكن ≤ ٥ سم، أو القطر الأعظمي للورم ≤ ٤ سم ويملكُ إحدى الصفات التالية: ▪ الورم يغزو الجنبَ الحشويَّةَ. ▪ الورم يغزو الفصَّ المجاورَ. ▪ الورم يغزو القصبة الرئيسية بغضِّ النَّظر عن بعدهِ عن التَّفرُّعِ الرُّغامي، ودونَ غزوٍ للتَّفرُّعِ الرُّغامي. أو يترافقُ الورمُ مع انخماصٍ أو التهاب رئة ما بعد انسدادي، يمتد حتَّى السَّرَّةِ الرئويَّةِ، ويشملُ جزءاً من الرئةِ أو كاملَ الرئةِ.
	T2a: القطر الأعظمي للورم > ٣ سم ولكن ≤ ٤ سم
	T2b: القطر الأعظمي للورم > ٤ سم ولكن ≤ ٥ سم
T3	القطر الأعظمي للورم > ٥ سم ولكن ≤ ٧ سم أو القطر الأعظمي للورم ≤ ٧ سم ويملكُ إحدى الصفات التالية: ▪ الورم يغزو الجنبَ الجداريَّةَ أو جدار الصَّدرِ. ▪ الورم يغزو التامور أو العصب الحجابي أو الوريد الفرد. على الرُّغمِ من أنَّ هذهِ الهياكلَ تقعُ داخلَ المُنصَّفِ، إلَّا أنَّ درجةَ اختراقِ الورمِ للمنصف اللَّازمةَ لغزو هذه الهياكل لا تُحسَبُ ضمنَ T4. ▪ الورم يغزو جذورَ الأعصابِ الصَّدريَّةِ (مثل T1 وT2) أو العقدةَ النجميَّةَ. ▪ عقيداتٌ ورميَّةٌ منفصلةٌ في نفسِ فص الورمِ البدئي.
T4	القطر الأعظمي للورم > ٧ سم أو الورمُ بأي حجم ويملكُ إحدى الصفات التالية:

	▪ يغزو المنصف (باستثناءِ التراكيب المذكورة في T3)، أو التيموس، أو الرغامى، أو التفرع الرغامي، أو العصب الحنجري الراجع، أو العصب المبهم، أو المري، أو الحجاب الحاجز. ▪ يغزو القلب، أو الأوعية الدموية الكبرى (الشريان الأبهر، الوريد الأجوف العلوي/السفلي، الشرايين/الأوردة الرئوية داخل التامور)، أو الشرايين فوق الأبهر، أو الأوردة العضدية الرأسية. ▪ يغزو الأوعية تحت الترقوة، أو الجسم الفقري، أو الصفيحة، أو القناة الشوكية، أو جذور الأعصاب الرقبية، أو الضفيرة العضدية (أي الجذوع، أو الانقسامات، أو الأربطة، أو الأعصاب الطرفية). ▪ عقدةٌ أو عقيداتٌ ورمية منفصلة في فصٍ مختلف عن فص الورم البدئي.
العقدُ اللمفاويَّةُ الناحيَّةُ (N)	
Nx	لا يمكنُ تقييمُ حالة العقدِ النَّاحيَّةِ.
N0	لا توجدُ إصابةٌ ورميَّةٌ للعقدِ النَّاحيَّةِ.
N1	إصابةٌ ورميَّةٌ للعقدِ اللمفاويَّةِ (حولِ القصبيَّةِ و/أو السريَّةِ و/أو داخلِ الرئةِ) في الجهةِ الموافقةِ للورمِ البدئي، بما في ذلك الإصابةُ بالغزو المباشر من الورم البدئي.
N2	إصابةٌ ورميَّةٌ للعقدِ اللمفاويَّةِ المنصفيَّةِ في الجهةِ الموافقةِ للورمِ البدئي وأو العقدِ تحت التفرع الرغامي.
	N2a: إصابةٌ ورميَّةٌ لعقدةٍ مفردةٍ منصفيَّةٍ في الجهةِ الموافقةِ للورمِ البدئي وأو العقدِ تحت التفرع الرغامي.
	N2b: إصابةٌ ورميَّةٌ لعدَّةِ عقدٍ منصفيَّةٍ في الجهةِ الموافقةِ للورمِ البدئي مع أو بدونِ إصابةِ العقدِ تحت التفرع الرغامي.
N3	إصابةٌ ورميَّةٌ للعقدِ اللمفاويَّةِ المُنصفيَّةِ أو العقدِ السريَّةِ (في الجهةِ المُقابلةِ للورمِ البدئي)، أو العقدِ الأخمعيَّةِ أو فوق الترقوةِ (بنفس جهةِ الورمِ البدئي/أو في الجهةِ المقابلة).
النقائلُ البعيدةُ (M)	
M0	لا يوجدُ نقائلٌ بعيدةٌ.
M1	يوجدُ نقائلٌ بعيدةٌ.
	M1a: نقائلٌ في عقيداتٍ جنبيَّةٍ أو تامموريَّةٍ، و/أو انصبابُ جنبٍ أو انصبابُ تامورٍ خبيثين، و/أو عقيدات ورمية منفصلة في فصٍ مُقابلٍ للورمِ البدئي. ملاحظة: معظمُ انصباباتِ الجنبِ (التامور) المُرافقةُ لسرطان الرئةِ تكونُ نتيجةً للورمِ. ومع ذلك، في بعضِ المرضى، تكونُ نتائجُ الفحوصِ المجهريَّةِ المُتعدِّدة لسائل الجنبِ (التامور) سلبيَّةً للورمِ، ويكونُ السَّائلُ غيرَ دموي وغيرَ نتحي. إذا أشارت هذه العواملُ والتَّقييمُ السَّريريُّ إلى أنَّ الانصبابَ لا علاقةَ لهُ بالورمِ، فيجبُ استبعادُ الانصبابِ كمؤشِّرٍ على مرحلةِ المرضِ.
	M1b: نقيلةٌ مفردةٌ خارجَ الصَّدرِ في جهازٍ عضويٍّ واحد (بما في ذلك إصابةُ عقدةٍ لمفاويَّةٍ مفردةٍ غيرِ ناحيَّةٍ).
	M1c: نقائلٌ متعدِّدةٌ خارجَ الصَّدرِ في جهازٍ عضويٍّ واحدٍ أو أجهزةٍ مُتعدِّدةٍ. ▪ M1c1: نقائلٌ متعدِّدةٌ خارجَ الصَّدرِ في جهازٍ عضويٍّ واحدٍ. ▪ M1c2: نقائلٌ متعدِّدةٌ خارجَ الصَّدرِ في أجهزةٍ مُتعدِّدةٍ.

الجدول (٣): مجموعاتُ المراحلِ الإنذاريَّة لسرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا [53]

عندما يكونُ الورم (T)	والعقد اللمفاوية (N)	والنقائل (M)	فإنَّ المرحلة هي
TX	N0	M0	Occult carcinoma
Tis	N0	M0	0
T1mi–T1a	N0	M0	IA1
T1b	N0	M0	IA2
T1c	N0	M0	IA3
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T3	N0	M0	IIB
T1	N2a	M0	IIB
T2a–T2b	N1	M0	IIB
T4	N0	M0	IIIA
T3–T4	N1	M0	IIIA
T1	N2b	M0	IIIA
T2–T3	N2a	M0	IIIA
T2–T3	N2b	M0	IIIB
T4	N2a–N2b	M0	IIIB
T1–T2	N3	M0	IIIB
T3–T4	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1a–M1b	IVA
Any T	Any N	M1c1–M1c2	IVB

الفصل الثَّالث: علاجُ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا

يعتمدُ علاجُ مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) على مرحلةِ الورمِ، ويُقَسَّمُ إلى ثلاثِ حالاتٍ سريريَّةٍ: مُبكِّرٍ (في المرحلتينِ الأولى والثَّانيةِ)، ومُتقدِّمٍ موضعيَّاً (في المرحلةِ الثَّالثةِ)، ونقيليٍّ (في المرحلةِ الرَّابعةِ) [3].

١-٣-العلاجُ الجراحيُّ لمرضى NSCLC:

في مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) من المرحلتينِ الأولى والثَّانيةِ، وفي مرضى مُختارين من المرحلة الثالثةِ (stage IIIA بدونِ إصابةِ N2)، يكونُ العلاجُ الأمثلُ هو الجراحةُ. لا يُقدَّمُ هذا النَّوعُ من العلاجِ إلَّا لحوالي ٢٠% من المرضى. المعيارُ الأمثلُ هو إجراءُ تقييمٍ تشخيصيٍّ كاملٍ، شُعاعيٍّ وبالتَّنظيرِ قبلَ الجراحةِ المُخطَّطِ لها [3]. هذا مهمٌّ جدَّاً لأنَّ نتائجَ العلاجِ الجراحي الأوَّلي لا تزالُ غيرَ مُرضيةٍ لدى المرضى في المرحلة IIIA مع إصابةِ N2 [55].

يتضمَّنُ الإجراءُ الجراحيُّ التَّقليديُّ استئصالاً كاملاً لنسيجِ الرئةِ الذي يوجدُ فيهِ الورمُ. الطَّريقةُ المُفضَّلةُ للمرضى المُؤهَّلين للجراحةِ هي استئصالُ الفَصِّ (lobectomy) [56]. يعدُّ الاستئصالُ الأكثرُ محدوديَّةً من استئصالِ الفصِّ، وهو الاستئصالُ القطعيُّ (segmentectomy) أو ما يسمَّى بالاستئصالِ الإسفيني، مُبرَّراً فقط لدى المرضى الذين يعانونَ من تحدُّدٍ كبيرٍ في وظيفةِ الجهازِ التَّنفُّسي. يُجرى استئصالُ الرئةِ (pneumonectomy) عموماً فقط عندما لا يضمَنُ الاستئصالُ الفصيُّ الاستئصالَ الكاملَ. يجبُ أن يُصاحِبَ جميعَ أنواعِ الاستئصالِ تجريفٌ للعقدِ اللَّمفاويَّةِ السريَّةِ والمُنصفيَّةِ. يجبُ أن تحتويَ العيّنةُ بعدَ الجراحةِ على ستِّ عُقدٍ لمفاويَّةٍ على الأقل من المجموعتين N1 (ثلاثُ عقدٍ) وN2 (ثلاثُ عقدٍ) [57].

لم يُحدَّد تأثيرُ مدى استئصالِ العقدِ اللَّمفاويَّةِ على نتائجِ العلاجِ الجراحي بشكلٍ قاطعٍ، ولكنَّ استئصالاً أوسعَ للعقدِ اللَّمفاويَّةِ يسمحُ بتحديدٍ أكثرَ اكتمالاً للمرحلةِ الورميَّةِ ما بعدَ الجراحة، ويُسهِّلُ التَّأهيلَ للعلاجِ المُساعِدِ (adjuvant) [3]. في المرضى المُصابينَ بسرطانٍ في المرحلةِ الأولى، وورمٍ قطرُه أقلُّ من ٥ سم، يمكنُ إجراءُ لاستئصالِ الفصِّي باستخدامِ طريقةِ جراحةِ التَّنظيرِ الصَّدري بمُساعدةِ الفيديو (video-assisted thoracoscopic surgery) (VATS) [56]. تتكوَّنُ الطَّريقةُ المَذكورةُ أعلاهُ من استئصالٍ تشريحيٍّ لفصِّ الرئةِ مع الورمِ والعقدِ اللَّمفاويَّةِ المُنصفيَّةِ باستخدامِ كاميرا وأدواتٍ مُعدَّلةٍ خصيصاً من خلالِ شقٍّ صغيرٍ بطولِ ٤-٦ سم [56]. الميِّزةُ الرَّئيسيَّةُ لهذهِ الطَّريقةِ هي تقليلُ الألمِ بعدَ العمليَّةِ، بالإضافةِ إلى تقليلِ حدوثِ اختلاطاتِ ما بعدَ الجراحةِ، وخاصَّةً الاختلاطاتِ الرئويَّةِ، مقارنةً بعمليَّةِ الاستئصالِ الفصِّي التَّقليديَّةِ، التي تُجرى عن طريقِ فتحِ الصَّدرِ. يرتبطُ هذا الإجراءُ أيضاً بانخفاضٍ في كلٍّ من وقتِ تصريفِ الجنبِ ومدَّةِ مكوثِ المريضِ في المُستشفى [56].

٢-٣-علاجُ NSCLC الباكر (stage I-II) والمُتقدِّم موضعيَّاً (stage III):

يُنصَحُ بإعطاءِ العلاجِ الكيميائي المُساعِدِ بعدَ الجراحةِ أو قبلَ الجراحةِ باستخدامِ أنظمةٍ علاجيَّةٍ تعتمدُ على السيسبلاتين وفينوريلبين أو غيرها. يشملُ العلاجُ المُساعِدُ عادةً ثلاثَ إلى أربعِ دوراتٍ من العلاجِ الكيميائي، ويُستَخدَمُ عادةً للمرضى في المرحلتين الثَّانيةِ والثَّالثةِ. يُحسِّنُ هذا العلاجُ معدَّلاتِ البُقيا على المدى الطويل بنحو خمسِ نقاطٍ مئويَّةٍ [58].

يُوصَى بالعلاجِ الشُّعاعي بعدَ الجراحةِ في الحالاتِ التي يكونُ فيها الإجراءُ غيرَ جذريٍّ مجهريٍّ (R1)، أي أنَّ خلايا الورمِ في خطِّ الشَّقِّ قد تمَّ تأكيدُها بالفحصِ الشَّكلي المَرضي بعدَ الجراحةِ. أما الاستطبابُ الثَّاني للعلاجِ الشُّعاعي المُساعِدِ فهو عدمُ موثوقيَّةِ تحديدِ حالةِ العقدِ اللَّمفاويَّةِ المُنصفيَّةِ بعدَ الجراحةِ [59].

معيارُ الرعايةِ لمرضى سرطانِ الرئةِ المُتقدِّمِ موضعيًّاً هو استخدامُ العلاجِ المُثبِّطِ للخلايا قبلَ الجراحة في المرحلةِ IIIA أو معَ العلاجِ الشُّعاعي الجذري (بشكلٍ متزامنٍ أو متتالٍ، لبعضِ المرضى في المرحلة IIIA وبعضِ المرضى في المرحلة IIIB، ومرضى المرحلة IIIC). يزيدُ العلاجُ الكيميائيُّ الشُّعاعيُّ المُتزامنُ من السَّيطرةِ الموضعيَّةِ ويُحسِّنُ معدَّلَ البقيا الكليَّةِ بنسبةِ خمسِ نقاطٍ مئويَّةٍ، على حسابِ زيادةِ سُميَّةِ العلاجِ [60].

أظهرت دراسةُ PACIFIC من المرحلةِ الثَّالثةِ أهميَّةَ العلاجِ التَّعزيزي (consolidation) باستخدامِ ضدٍّ يستهدفُ نقاطَ التَّفتيشِ المناعي مضادٍّ لـ PD-L1 (دورفالوماب) في مجموعةٍ مُكوَّنةٍ من ٧١٣ مريضاً. يزيدُ العلاجُ التَّعزيزيُّ لمدَّةِ عامٍ واحدٍ بعدَ العلاجِ الكيميائي الشُّعاعي المُتزامنِ من معدَّلِ البقيا الكليَّةِ (OS) والبقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) [61].

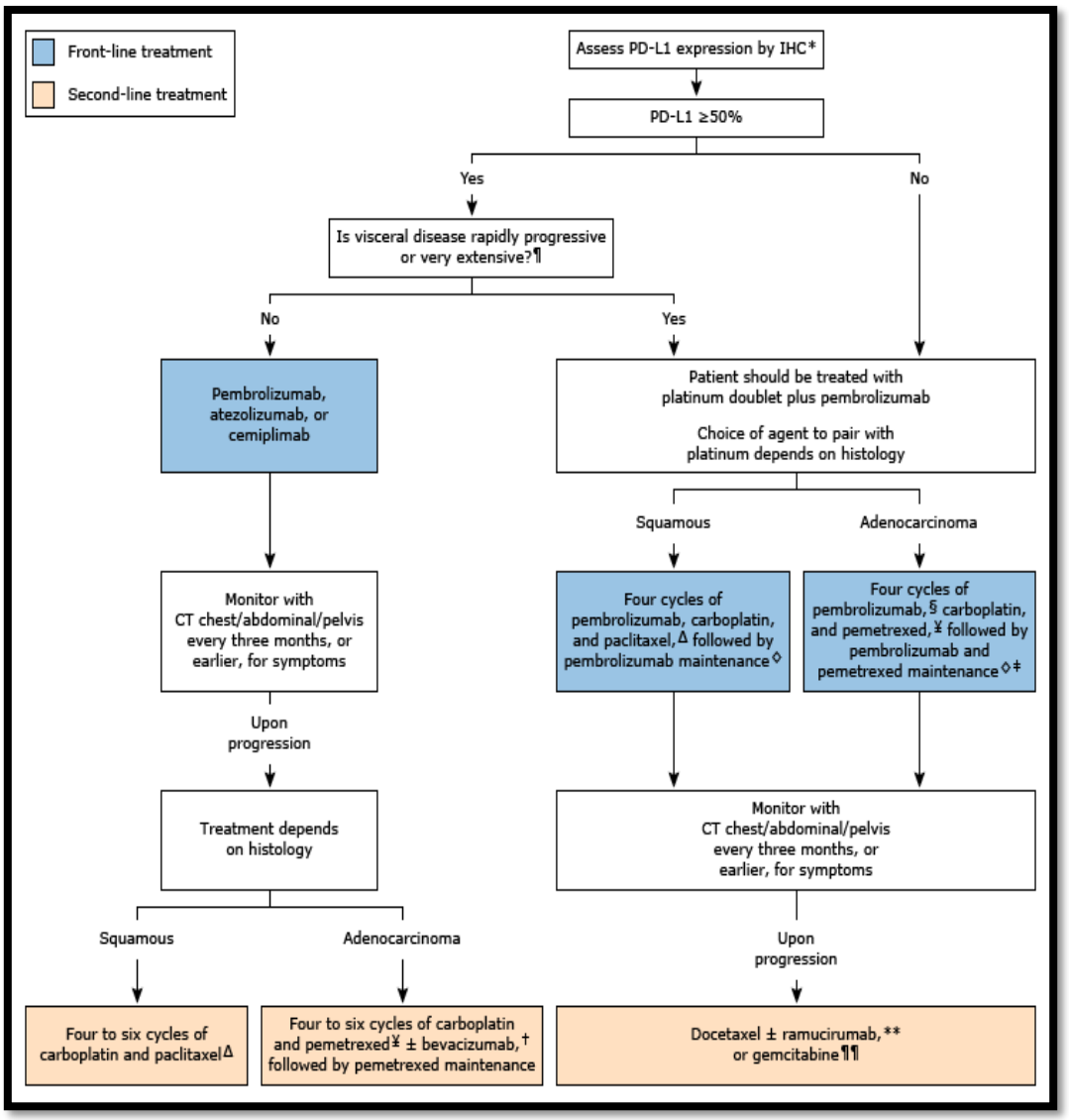
٣-٣-علاجُ NSCLC النّقيليّ:

تتمثَّلُ أهدافُ تدبيرِ المرضى المُصابين بـ NSCLC النّقيليّ في إطالةِ البُقيا والحفاظِ على جودةِ الحياةِ لأطولِ فترةٍ مُمكنةٍ، مع تقليلِ الآثارِ الجانبيَّةِ النَّاجمةِ عن العلاجِ إلى الحدِّ الأدنى. تشملُ العواملُ الرَّئيسيَّةُ التي تؤثِّرُ على اختيارِ العلاجِ الأوَّلي لـ NSCLC النّقيليّ ما يلي (الشكل ٦) [60]:

- وجودُ مستوى عالٍ من التَّعبير عن ربيطةِ موت الخلايا المبرمج ١ (PD-L1).
- إجراءُ ملفٍّ جُزَيئيٍّ كاملٍ لتحريّ وجودُ أو عدمُ وجودِ طفرةٍ مُحرِّكةٍ (مثلَ EGFR، أو ALK، أو ROS1، أو BRAF، وغيرها) والتي يتوفَّرُ لها مُثبِّطٌ نوعيٌّ. يُوصَى بتحليلِ الورمِ البدئي أو النَّقائلِ للكشفِ عن طفراتِ EGFR وALK لدى جميع المرضى الذين يحتوي ورمُهُم على مُكوِّنٍ غديٍّ، بغضِّ النَّظرِ عن الخصائصِ السَّريريَّةِ للورمِ.
- امتدادُ المرضِ، بما في ذلكَ عددُ النَّقائلِ ومواقِعُها، فضلاً عن وجودِ أو عدمِ وجودِ أعراضٍ مُرتبطةٍ بموقعٍ معيَّنٍ للنقائل.

- النَّوعُ النَّسيجيُّ (حُرشفيّ الخلايا مقابلَ غيرِ حُرشفيِّ الخلايا).

عندَ تطوُّرِ المرضِ أثناءَ العلاجِ الأوَّلي أو بعدَهُ، تتوفَّرُ مجموعةٌ من الخياراتِ العلاجيَّةِ التي تعتمدُ على العلاجِ الأوَّلي المُســـتخدَمِ، والجوانبِ الخاصَّـــةِ بالعلاجِ الأصـــلي للمريضِ، وكذلكَ على الحالةِ العامَّةِ للمريضِ والأمراضِ المُرافقةِ [60].



الشكل (٦): خوارزميَّةُ تدبيرِ NSCLC المُتقدم دونَ طفرةٍ مُحرِّكةٍ قابلةٍ للاستهدافِ [60]

٤-٣-العلاجُ الجهازيُّ في ظلِّ غيابِ الطَّفرةِ المُحرِّكةِ أو عدمِ تحديدِها:

٤-٣-١- العلاجُ الأوَّليُّ:

بالنِّسبةِ للمرضى المُصابين بـ NSCLC (سواءً حرشفيّ الخلايا أو غير حرشفيّ الخلايا)، يعتمدُ نهجُ العلاجِ الأوَّلي على مستوى تعبيرِ الورمِ عن ربيطةِ الموتِ المُبرمَج ١ (PD-L1).

- **المرضى مع تعبيرٍ ≥ ٥٠% عن PD-L1:**

يُعدُّ كلٌّ من العلاجِ الكيميائي المناعي (chemoimmunotherapy) أو مُثبِّطِ نقطةِ التَّفتيشِ المناعي (ICI) كعلاجٍ أحاديٍّ خيارين مقبولين. بالنِّسبةِ للمرضى الذين يعانون من حِمْلٍ ورميٍّ مُرتفعٍ جدَّاً أو مرضٍ سريعِ التَّقدُّمِ، حيث قد يمنعُ التَّدهورُ الوظيفيُّ إعطاءَ العلاجِ الكيميائي في الخطِّ الثاني لاحقاً. يُفضَّلُ مشاركةُ العلاجِ الكيميائي مع بيمبروليزوماب (ICI). تشملُ مضادَّاتُ استطبابِ العلاجِ المناعي أمراضَ النَّسيجِ الضَّامِ، أو الأمراضَ الرُّوماتيزميَّةَ، أو أمراضَ الرئةِ الخلاليَّةَ. في هذهِ الحالاتِ، يمكنُ استخدامُ علاجٍ كيميائيٍّ مزدوجٍ قائمٍ على البلاتين مُناسبٍ للأنسجةِ [62].

- **المرضى مع تعبيرٍ < ٥٠% عن PD-L1:**

يُفضَّلُ مشاركةُ العلاجِ الكيميائي مع بيمبروليزوماب. على الرُّغمِ من أنَّ البيمبروليزوماب وحدَهُ خيارٌ مُعتمدٌ من قِبَلِ إدارةِ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةِ (Food and Drug Administration) (FDA) للمرضى ذوي تعبيرٍ عن PD-L1 بين ١-٤٩%، إلَّا أَن مشاركةُ العلاجِ الكيميائي مع بيمبروليزوماب مُفضَّلةٌ عندَ الإمكانِ [62].

بالنسبةِ لاختيارِ العلاجِ الكيميائي، لا توجدُ تركيبةٌ كيميائيَّةٌ مثاليَّةٌ وحيدةٌ. تُعدُّ أنظمةُ العلاجِ القائمةِ على السيسبلاتين أكثرَ فعاليَّةً قليلاً من تلكَ القائمةِ على الكاربوبلاتين أو غير القائمةِ على

البلاتين، لكنَّها ترتبطُ بسـميَّةٍ غيرِ دمويَّةٍ أعلى. نظراً إلى أنَّ العلاجَ في هذه المرحلة تلطيفيٌّ، عادةً ما يتمُّ اختيارُ نظامٍ قائمٍ على الكاربوبلاتين لمُعظمِ المرضى. تُستخدَمُ أنظمةُ العلاجِ القائمة على البيميتريكسيد فقط للمرضى ذوي النَّسيجِ غير الحُرشفيّ. يُحدَّدُ العلاجُ الكيميائيُّ المُدمَجُ عادةً بـ ٤-٦ دوراتٍ [62].

في مرضى NSCLC غيرِ حرشفيّ الخلايا مع تعبيرٍ < ٥٠% عن PD-L1: الخيارُ المُفضَّلُ هو مشاركةُ البيميتريكسيد + كاربوبلاتين/سيسبلاتين + بيمبروليزوماب، حيث أظهرَ هذا النِّظامُ تحسُّناً في نقاطِ النهايةِ بما فيها البُقيا الكليَّةُ مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي وحده [63]. تشملُ البدائلُ الأخرى مُشاركةَ العلاجِ المزدوجِ القائمِ على البلاتين مع بيفاسيزوماب (bevacizumab)، التي تُحسِّنُ البقيا الخاليةَ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) والبقيا الكليَّةَ (OS) مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي لوحدِهِ. تعدُّ مشاركةُ العلاجِ المزدوجِ القائمِ على البلاتين مع بيفاسيزوماب وأتيزوليزوماب (atezolizumab) خياراً مُعتمداً للمرضى بدونِ طفراتِ EGFR أو إعادةِ ترتيبِ ALK [63].

في مرضى السَّرطانِ حُرشفيّ الخلايا مع تعبيرٍ < ٥٠% عن PD-L1: الخيار المُفضَّلُ هو مشاركةُ كاربوبلاتين مع (باكليتاكسيل أو ناب-باكليتاكسيل) مع بيمبروليزوماب (بناءً على تحسُّنِ البُقيا مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي وحده) [63]. الخياراتُ الأخرى المُعتَمَدةُ من FDA هي نيفولوماب + إيبيليموماب (للمرضى ذوي التعبير ≥ ١% عن PD-L1). وكذلكَ اعتمُدَ نيفولوماب + إيبيليموماب مع دورتين من العلاجِ الكيميائي المزدوجِ القائمِ على البلاتين (بغضِّ النَّظرِ عن التَّعبيرِ عن PD-L1) [63].

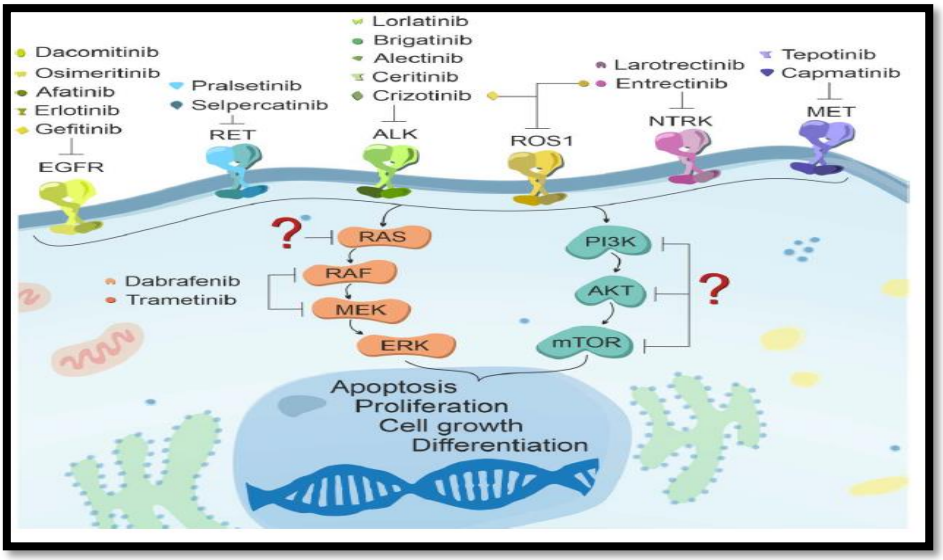
٤-٣-٢- علاجُ الصيانةِ:

للمرضى الذين تلقُّوا علاجاً كيميائيّاً مُركَّباً في البدايةِ، يُحدَّدُ العلاجُ عادةً بأربعِ إلى ستِّ دوراتٍ علاجيَّةٍ. وفي حالِ عدمِ تطوُّرِ المرضِ، فقد ثَبُتَ أنَّ علاجَ الصيانةِ الجهازيَّ يُطيلُ البقيا الخاليةَ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) والبقيا الكليَّةَ (OS). وتشملُ الخياراتُ المُتاحةُ لهؤلاءِ المرضى [41]:

- للمرضى الذين تلقُّوا البيميتريكسيد مع كاربوبلاتين وبيمبروليزوماب: يُعطى عادةً علاجُ صيانةٍ البيمبروليزوماب مع البيميتريكسيد.
- للمرضى الآخرين الذين تلقُّوا علاجاً كيميائيّاً: قد يُعطى علاجٌ كيميائيٌّ أحاديٌّ، إلَّا أنَّ عدداً من المرضى يتوقَّفونَ عن العلاجِ بسببِ السُّميَّةِ التَّراكميَّةِ.
- للمرضى الذين تلقُّوا علاجاً أحاديّاً باستخدامِ البيمبروليزوماب: يَستمرُّ العلاجُ عادةً حتَّى تطوُّرِ المرضِ.

٥-٣-العلاجُ الجهازيُّ في ظلِّ وجودِ طفرةٍ مُحرِّكةٍ:

أدَّى الفهمُ الأعمقُ للمَساراتِ الجُزيئيَّةِ المُحرِّضةِ للأورامِ في سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) إلى تطويرِ عواملِ علاجيَّةٍ تَستهدِفُ مساراتٍ جزيئيَّةً مُحدَّدةً في الخلايا السَّرطانيَّةِ. وقد شكَّلت هذهِ العواملُ خطوةً كبيرةً إلى الأمامِ في علاجِ المرضى الذين تحتوي أورامهم على طفراتٍ مُحدَّدةٍ في هذهِ المساراتِ (الشكل ٧) [64].



الشكل (٧): تمثيلٌ تخطيطيٌّ لمساراتِ الإشارةِ الرَّئيسيَّةِ التي طُوِّرَت لها موادٌّ مُثبِّطةٌ مُعتمدةٌ من FDA حتَّى الآن [64]

٥-٣-١- الطَّفراتُ الإيجابيَّةُ لمســـتقبل عامل النمو البشـــروي (EGFR mutation-positive):

يُعدُّ استخدامُ مُثبِّطاتِ التيروزين كيناز (TKIs) لمُستقبلِ عاملِ النمو البشروي (EGFR) من الجيلِ الأوَّلِ (مثل إرلوتينيب، جيفيتينيب) ومن الجيلِ الثَّاني (مثل داكوميتينيب، أفاتينيب) ومن الجيلِ الثَّالثِ (مثل أوسيمرتينيب) كعواملٍ أحاديَّةِ الخيارَ الأمثلَ للتَّدبيرِ العلاجي الأوَّلي للمرضى الذين تحتوي أورامُهم على طفرةٍ تنشيطيَّةٍ في جينِ EGFR. ويُفضَّلُ هذا النَّهجُ على الأساليبِ القائمةِ على العلاج الكيميائي أو المناعي للمرضى الذين يتمُّ تحديدُ طفرةٍ مُحرِّكةٍ لديهم [64].

في هذا السِّياقِ، يُحسِّنُ العلاجُ الأوَّليُّ بمثبِّطِ التيروزين كيناز لـ EGFR النَّتائجَ السَّريريَّةَ مقارنةً بالعلاجِ الكيميائي القائمِ على البلاتين. أمَّا التَّأثيرُ على البقيا الكليَّةِ (OS) فكانَ أقلَّ وضوحاً، حيثُ استُخدِمَت مُثبِّطاتُ التيروزين كيناز لـــ EGFR بشكلٍ مُتكرِّرٍ كعلاجٍ من الخطِّ الثَّاني بعدَ العلاجِ الكيميائي في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ التي أثبتت فعاليَّةَ هذا النَّهجِ. ومن بينِ هذهِ العواملِ، أظهر أوسيمرتينيب تحسُّناً في البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) مقارنةً بإرلوتينيب وجيفيتينيب [65].

لا تتمُّ عادةً مشاركةُ مُثبِّطاتِ التيروزين كيناز لـــ EGFR والعلاجِ الكيميائي المزدوجِ القائمِ على البلاتين كعلاجٍ أوَّلي، نظراً إلى زيادةِ السُّميَّةِ وحقيقةِ أنَّ التَّجارُبَ أُجريَت قبلَ الاستخدامِ الرُّوتيني لأوسيمرتينيب، بعدَ استخدامِ الأوسميرتينيب بدأَ استخدامُ هذهِ المشاركةِ [65]. في حالِ عدمِ وجودِ سُميَّةٍ كبيرةٍ، يَستمرُّ العلاجُ بمُثبِّطِ التيروزين كيناز لـ EGFR حتَّى ظهورِ دليلٍ على تطوُّرِ المرضِ [64].

يجري حاليَّاً استكشافُ استخدامِ مُثبِّطاتِ التيروزين كيناز لـــ EGFR مع مُثبِّطاتِ نقاطِ التَّفتيشِ المناعي (مثلَ بيمبروليزوماب) لتعزيزِ المناعةِ المُضادَّةِ للأورام وتحسينِ النَّتائجِ في حالاتِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا النَّقيلي الذين تحتوي أورامُهم على طفرةٍ تنشيطيَّةٍ في جينِ EGFR. وتُشيرُ التَّجارُبُ في مراحلها المُبكِّرةِ إلى أنَّ الجمعَ بين العلاجاتِ المُوجَّهةِ والعلاجِ المناعي قد يُحدِثُ تأثيراتٍ تآزريَّةً، ممَّا قد يؤدي إلى تحسينِ معدَّلاتِ البقيا والاستجابةِ للعلاجِ [66].

٥-٣-٢- الطَّفراتُ الإيجابيَّةُ لجين كيناز اللمفوما الكشمي (ALK -positive):

بالنسبةِ لمرضى NSCLC المُتقدِّمِ والذين تحتوي أورامهم على جينِ كيناز اللمفوما الكشمي (ALK)، يُعدُّ العلاجُ بمثبِّطِ التيروزين كيناز لـــ ALK من الجيلِ الأوَّلِ (مثل كريزوتينيب) ومن الجيلِ الثَّاني (مثل ألكتينيب، سيريتينيب، برغاتينيب) ومن الجيلِ الثَّالثِ (مثل لورلاتينيب) الخيارَ المُفضَّلَ [64].

دُرِسَت مُثبِّطاتُ التيروزين كيناز لـــ ALK مع العلاجِ الكيميائي للتَّحكُّمِ في المُقاومةِ وتعزيزِ الفعاليَّةِ العلاجيَّةِ في حالاتِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا النَّقيلي الذين تحتوي أورامُهم على طفرةٍ تنشيطيَّةٍ في جينِ ALK. وقد أظهرت الأنظمةُ العلاجيَّةُ المُركَّبةُ إمكانيَّةَ تأخيرِ المُقاومةِ وتحسينِ النَّتائجِ العلاجيَّةِ الإجماليَّةِ، مع ضرورةِ التَّدبيرِ الدَّقيقِ للسُّميَّةِ [67].

٥-٣-٣- طفراتٌ أخرى:

تمَّ تحديدُ عددٍ من الطَّفراتِ المُحرِّكة الأقلِّ شيوعاً، والتي تُحدِّدُ مجموعاتٍ فرعيَّةً مُحدَّدةً من مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا. ومن الأمثلةِ على ذلكَ: جيناتُ ROS1، وBRAF، وRET، وTRK، وMET، وKRAS. تتوفَّرُ مُثبِّطاتٌ نوعيَّةٌ لمُعظَمِ هذهِ الطَّفراتِ، ويجبُ دمجُها في التَّسلسلِ العلاجي الشَّاملِ للمريضِ (الشكل ٧) [64].

الفصلُ الرَّابعُ: البيميتريكسيد لعلاج NSCLC النَّقيلي

٤ – ١ –مُقدمةٌ:

وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (FDA) على استخدامِ البيميتريكسيد في عدَّةِ مراحلٍ من علاجِ سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) غيرِ الحُرشفيّ النَّقيلي (كخطٍّ أوَّلٍ في تموز ٢٠٠٨م، وعلاجِ الصيانةِ، والخطين الثَّاني والثَّالثِ). وبناءً على نتائجِ دراساتِ المرحلةِ الثَّالثةِ، أصبح البيميتريكسيد تدريجيّاً أحدَ أكثرِ عواملِ العلاجِ الكيميائي السَّامَّةِ للخلايا استخداماً لعلاجِ NSCLC غيرِ الحُرشفيّ النَّقيلي [68].

٤ – ٢ –الديناميكا الدَّوائيَّةُ والتَّأثيرُ الدَّوائيُّ السَّريري للبيميتريكسيد:

ينتمي البيميتريكسيد إلى فئةِ مضادَّاتِ مُستَقلِباتِ الفولات (folate antimetabolites) من العواملِ الكيميائيَّةِ العلاجيَّةِ. يعملُ البيميتريكسيد على تثبيطِ تكاثُرِ الخلايا ونموِّها من خلال تثبيطِ ثلاثةِ إنزيماتٍ رئيسيَّةٍ مُشاركةٍ في اصطناعِ البيورينات والبيريميدينات، وهي ثيميديلات سينثاز (TS)، وديهيدروفولات ريدوكتاز (DHFR)، وفورميل ترانسفيراز غليسيناميد ريبونوكليوتيد (glycinamide ribonucleotide formyltransferase) (GARFT). نتيجةً لذلكَ، يُثبِّطُ البيميتريكسيد اصطناعَ الحمض النووي الريبوزي منقوصِ الأكسجين (DNA) والحمض النووي الريبوزي (RNA)، الضروريين لنموِّ الخلايا وبقائِها [5].

يخضع البيميتريكسيد لاستقلابٍ كبديٍّ محدودٍ، ويُطرَحُ بشكلٍ رئيسيٍّ عن طريقِ البولِ. يبلغُ عمرُ النِّصفِ لتصفيتهِ ٣,٥ ساعة لدى المرضى ذوي الوظيفةِ الكلويَّةِ الطَّبيعيَّةِ (معدَّلُ التَّرشيح الكبيبي ٩٠ مل/دقيقة). أظهرت دراساتُ المرحلةِ الأولى والديناميكا الدَّوائيَّةِ السَّريريَّةِ للبيميتريكسيد (المُعطَى كل ٣ أسابيعٍ لمرضى الأورامِ الصَّلبةِ المُتقدِّمةِ) أنَّ الجرعة ٥٠٠ مغ/م^{٢} مع مُكمِّلاتِ الفيتامين كانت جيِّدةَ

التَّحمُّلِ [69]. لا يُوصَى باستخدامِ البيميتريكسيد للمرضى الذين لديهم معدَّلُ ترشيحٍ كُبيبي أقلَّ من ٤٠ مل/دقيقة. كما أظهرتِ الدِّراساتُ أنَّ حركيَّةَ الدَّواءِ لا تتأثَّرُ بالإعطاءِ المُتزامن للسيسبلاتين والفيتامينات [69].

٣-٤-العلاجُ في الخطِّ الأوَّلِ:

تمَّ تقييمُ فعاليَّةِ وسلامةِ البيميتريكسيد كخطٍ أوَّلٍ لعلاجِ NSCLC غيرِ حُرشفيّ الخلايا المُتقدِّمِ في عدَّةِ دراساتٍ من المرحلتين الثَّانيةِ والثَّالثةِ (الجدول ٤). بناءً على نتائجِ هذهِ الدِّراساتِ، حصلَ البيميتريكسيد على الموافقةِ للاستخدامِ مع السيسبلاتين أو الكاربوبلاتين. كما دُرِسَت مشاركاتٌ أخرى تشملُ البيميتريكسيد مع عواملٍ كيميائيَّةٍ سامَّةٍ للخلايا، أو علاجاتٍ مُوجَّهةٍ، أو عواملٍ مُضادَّةٍ لتكوين الأوعيةِ الدَّمويَّةِ في الخطِّ الأوَّلِ [68].

٣-٤-١- العلاجُ الكيميائيُّ القائمُ على البلاتين:

أجريت أربعُ دراساتٍ من المرحلةِ الثَّانيةِ لتقييمِ فعاليَّةِ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين أو الكاربوبلاتين كخطِّ علاجٍ أوَّلٍ لـــ NSCLC غيرِ حُرشفيّ الخلايا [68]. أظهرت هذهِ الدِّراساتُ فعاليَّةً سريريَّةً جيِّدةً، حيثُ تراوحَ مُعدَّلُ البقيا الكليَّةِ بين ٨,٩ و١٣,٥ شهر. كما أظهرَ تحليلٌ تجميعيٌّ راجعٌ لدراستين من هذه الدراسات أنَّ العلاجَ المُركَّبَ (البيميتريكسيد + البلاتين) كانَ أكثرَ فعاليَّةً في الأنواعِ النَّسيجيَّةِ غيرِ الحُرشفيّةِ مقارنةً بالسَّرطانِ حُرشفيّ الخلايا، من حيثِ معدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR) ٣٠% مقابل ١٧%، والبقيا الخاليةِ من تطوّرِ الورمِ (PFS) ٥,٦ شهر مقابل ٤،٧ شهر، والبقيا الكليَّةِ (OS) ١٠,٥ شهر مقابل ٩,٨ شهر [70]. وفضلاً عن ذلكَ، أكَّدت دراسةٌ أخرى لـــ Schuette وزملائهِ أنَّ مشاركةَ البيميتريكسيد مع كلٍّ من السيسبلاتين والكاربوبلاتين كانت ذاتَ فعاليَّةٍ جيِّدةٍ، حيثَ بلغَ معدَّلُ البقيا الكليَّةِ (OS) ١١,٧ شهر (مع سيسبلاتين) و٨,٩ شهر (مع كاربوبلاتين)، ومعدَّلُ البقيا الخاليةِ من تطوّرِ الورمِ (PFS) ٦ شهر و٤,٧ شهر، على التّوالي [71].

٣-٤-٢- العلاجُ الكيميائيُّ غيرُ القائمِ على البلاتين:

درسَ الباحثونَ أيضاً البيميتريكسيد مع عواملٍ كيميائيَّةٍ أخرى مثل: جيمسيتابين (gemcitabine)، أو فينوريلبين (vinorelbine)، أو باكليتاكسيل (paclitaxel) [68]. أظهرت النَّتائجُ معدَّلَ بقيا كليَّةٍ وسطي يتراوح بين ٧,٩ و١٤ شهر. ومع ذلكَ، أشارَ Spigel وزملاؤُهُ إلى أنَّ العلاجاتِ القائمةَ على البلاتين ارتبطت بفترةٍ أطوَلَ حتَّى تطوُّرِ المرضِ (١٠,٢ شهر مقابل ٤,٧ شهر) وبقيا كليَّةٍ أفضل (١٤,٨ شهر مقابل ٧,٥ شهر) [72].

أظهرت دراسةُ Scagliotti وزملائهِ من المرحلةِ الثَّالثةِ أنَّ مشاركةَ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين لم تكن أقلَّ فعاليَّةً من جيمسيتابين مع السيسبلاتين، حيثُ كان مُعدَّلُ البقيا الكليةِ متشابهاً (١٠,٣ شهر) [5]. ومعَ ذلكَ، كانت البقيا الكليَّةُ أفضلَ بشكلٍ ملحوظٍ مع البيميتريكسيد + السيسبلاتين في مجموعةِ السَّرطانِ الغدي (adenocarcinoma) مقارنةً بجيمسيتابين + السيسبلاتين (١٢,٦ شهر مقابل ١٠,٩ شهر، P= ٠،٠٠٣)، بينما في مجموعةِ السَّرطانِ حُرشفيّ الخلايا، كان جيمسيتابين + السيسبلاتين متفوِّقاً (١٠,٤ شهر مقابل ٦,٧ شهر، P= ٠،٠٠٥). تمَّ تأكيدُ هذهِ النَّتائجِ لاحقاً في تحليلٍ تلويٍّ لثلاثِ دراساتٍ سريريَّةٍ عشوائيَّةٍ من المرحلةِ الثالثةِ [73]. وبناءً على ذلك، اعتُمدَ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين كخطٍّ أوَّل لعلاجِ NSCLC غيرِ حُرشفيّ الخلايا.

٣-٤-٣- البيميتريكسيد كخطٍّ علاجيٍّ أوَّلٍ في مجموعاتٍ فرعيَّةٍ خاصّةٍ من المرضى:

أظهرَ البيميتريكسيد لوحدهِ لدى المرضى كبار السن فعاليَّةً جيِّدةً (معدَّلُ استجابةٍ ٢٥%)، بينما حقَّقت مشاركةُ البيميتريكسيد مع الكاربوبلاتين معدَّلَ استجابةٍ موضوعيَّةٍ ٢٨,٦%. بالنسبةِ للمرضى ذوي الحالةِ الوظيفيَّةِ الضَّعيفةِ، كانت مشاركةُ البيميتريكسيد مع الكاربوبلاتين أفضل من البيميتريكسيد وحده (بقيا كليَّةٍ: ٩,٣ شهر مقابل ٥,٣ شهر). بالنسبةِ للمرضى المصابينَ بانتقالاتٍ دماغيَّةٍ غيرِ عرضيَّةٍ، أظهرت مشاركةُ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين فعالية جيدة (معدل استجابة = ٣٤,٩%) [68].

٣-٤-٤- المشاركةُ مع العلاجاتِ الموجَّهةِ:

دُرِسَت عدَّةُ علاجاتٍ مُوجَّهةٍ مُركَّبةً مع البيميتريكسيد والبلاتينات كخطٍّ أوَّل لعلاجِ NSCLC غيرِ حُرشفيّ الخلايا. يُعدُّ بيفاسيزوماب (bevacizumab) العلاجَ المُضادَّ لتكوُّنِ الأوعيةِ الوَحيدَ المُعتَمَدَ كخطٍّ أوَّل لعلاجِ فئةٍ مُختارةٍ من المرضى عند إضافتهِ إلى البيميتريكسيد والبلاتين [72]. أظهرت علاجاتٌ أخرى مُضادَّةٌ لتكوُّنِ الأوعيةِ فعاليَّةً سريريَّةً عندَ دمجها مع السيسبلاتين والبيميتريكسيد مثلَ راموسيروماب (ramucirumab) (ORR: ٤٩,٣%)، وبازوبانيب (pazopanib) (ORR: ٢٣%)، وأفلبرسيبت (aflibercept) (ORR: ٢٦%)، وأكسيتينيب (axitinib) (ORR: ٤٥,٥%)، لكنَّ بازوبانيب وأفلبرسيبت ترافقا بدرجاتٍ غيرِ مقبولةٍ من السُّميَّةِ [68].

في دراساتِ المرحلةِ الثَّانيةِ، جُرِّب إنزاستورين (enzastaurin) (وهو مُثبِّطُ بروتين كيناز Cβ) مع السيسبلاتين والبيميتريكسيد، لكنه لم يُحسِّن البقيا. أيضاً، دُرس البيميتريكسيد مع العلاجاتِ المُضادَّةِ لمستقبلات عامل النمو البشروي (EGFR). أظهر السِّيتوكسيماب في دراسةِ مرحلةٍ ثانيةٍ أحاديَّةِ الذِّراعِ معدَّلَ استجابةٍ موضوعيَّةٍ ٣٨,٥%، وبقيا خاليةٍ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) ٥,٨ شهر، ومعدَّلَ بقيا كليَّةٍ لمدَّةِ عامٍ ٤٥%. لكنَّ دراسة INSPIRE (المرحلة الثالثة) لم تُظهِر تحسُّناً في البُقيا عند إضافةِ نيسيتوموماب (necitumumab) إلى السيسبلاتين-البيميتريكسيد مقارنة بالعلاج الكيميائي وحده (بقيا كليَّة: ١١,٥ شهر مقابل ١١,٣ شهر، P= ٠،٩٦) [74].

٤-٤-علاجُ الصِّيانةِ:

خُصِّصت دراساتٌ لتقييمِ البيميتريكسيد كعلاجِ صيانةٍ بعدَ العلاجِ الكيميائي الأوَّلي القائمِ على البلاتين. أظهرت دراسةٌ عشوائيَّةٌ (المرحلة الثانية) تحسُّناً في البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) عندَ استخدامِ البيميتريكسيد مقابلَ السُّواغ. أكدت دراسةٌ من المرحلةِ الثَّالثةَ ذلك مع تحسُّنٍ في البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) (٤,١ شهر مقابل ٢,٨ شهر، P < ٠،٠٠٠١).

كانت جودةُ الحياةِ متشابهةً بين ذراعي التَّجربةِ، باستثناءِ زيادةِ فقدانِ الشَّهيَّةِ وتأخر تفاقم الألم ونفثِ الدَّمِ في مجموعةِ البيميتريكسيد [75].

في مرضى تلقُّوا علاجاً أوَّليَّاً مُكوَّناً من السيسبلاتين–البيميتريكسيد–بيفاسيزوماب، أدَّت إضافة البيميتريكسيد إلى بيفاسيزوماب (كعلاجِ صيانةٍ) إلى تحسُّنِ PFS (٧,٤ شهر مقابل ٣,٧ شهر، P < ٠،٠٠١)، ولكن دونَ فرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً في البقيا الكليَّةِ (١٧,٦ شهر مقابل ١٣,٢ شهر، P= ٠،٢٩)، ودونَ تدهورٍ في جودةِ الحياةِ [76].

أخيراً، بعدَ العلاجِ الأوَّلي بالكاربوبلاتين–البيميتريكسيد–بيفاسيزوماب، كانت نتائجُ علاجِ الصيانةِ باستخدامِ البيميتريكسيد + بيفاسيزوماب مماثلة لاستخدامِ باكليتاكسيل + بيفاسيزوماب في PFS (٦ شهر مقابل ٥,٦ شهر، P= ٠،١٢) وOS (١٢,٦ شهر مقابل ١٣,٤ شهر، P= ٠،٩٤٩) [77].

٥–٤–العلاجُ في الخطَّين الثَّاني والثَّالث:

٥–٤–١– العلاجُ الأحاديُّ بالبيميتريكسيد:

تمَّ اعتمادُ العلاجِ الأحادي بالبيميتريكسيد كعلاجٍ من الخطِّ الثاني أو الثالث لسرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (غيرِ حُرشفيّ الخلايا) بناءً على دراسةٍ من المرحلة الثالثة قارنت البيميتريكسيد وحدَهُ مقابل دوسيتاكسيل وحدَهُ [78]. لم يكن هناك فرقٌ مهمٌّ إحصائيَّاً في متوسِّطِ PFS (٢,٩ شهر لكليهما) أو متوسِّطِ OS (٨,٣ شهر مقابل ٧,٩ شهر P= ٠،٢٢٦) [78]. بعدَ بضعِ سنواتٍ، قارنَ Cullen وزملاؤُهُ جرعتين مختلفتين من البيميتريكسيد (٥٠٠ مغ/م٢ و ٩٠٠ مغ/م٢). وبما أنَّ الجرعةَ الأعلى لم تُحسِّن الفعاليَّةَ، ظلَّت جرعةُ ٥٠٠ مغ/م٢ هي الجرعةُ المُوصَى بها [79]. كما ثَبُتَ أنَّ فعاليَّةَ البيميتريكسيد في الخطِّ الثَّاني لم تتأثَّر بعلاجِ الصيانةِ باستخدامِ جيمسيتابين المستمرِّ أو التَّحويلِ إلى إرلوتينيب [68].

٥-٤-٢- الجمعُ بين البيميتريكسيد والعلاجِ الكيميائي:

تمَّت دراسةُ البيميتريكسيد أيضاً بالمشاركةِ مع أدويةٍ أخرى في مرضى NSCLC الذين تلقُّوا علاجاتٍ سابقةً. في هذا السِّياقِ، تمَّت مقارنةُ إضافة الكاربوبلاتين إلى البيميتريكسيد مقابل البيميتريكسيد وحدَهُ في عدَّةِ تجارُبٍ من المرحلةِ الثَّانيةِ. على الرُّغم من أنَّ هذهِ المُشاركةَ حسَّنت البقيا الخاليةَ من تطوُّرِ الورمِ (٤,٢ شهر مقابل ٢,٨ شهر، P= ٠،٠٠٥)، إلَّا أنَّها لم تُحسِّن البقيا الكليَّةَ [80].

دُرِس البيميتريكسيد مع علاجاتٍ كيميائيَّةٍ أخرى مثل إيريبولين (eribulin)، لكنَّ هذهِ المشاركاتِ لم تُظهِر أيَّ ميزةٍ علاجيَّةٍ: كان متوسِّطُ PFS ٢١,٤ أسبوع في مجموعة إيريبولين-سيسبلاتين مقابل ٢٣,٤ أسبوع في مجموعة البيميتريكسيد وحده [81].

٦-٤-التَّحمُّلُ والسَّلامةُ:

كانَ تثبيطُ نقي العظمِ هو السُّميَّةُ الرَّئيسيَّةُ المُحدِّدةُ للجرعةِ في تجارُبِ المرحلةِ الأولى للبيميتريكسيد. نظراً إلى وجودِ علاقةٍ بين نقصِ الفولاتِ وزيادةِ السُّميَّةِ للبيميتريكسيد، يُنصَحُ بتناولِ مُكمِّلاتِ حمضِ الفوليك وفيتامين B12 أثناءَ العلاجِ [68]. تمَّ تقييمُ السَّلامةِ والتَّحمُّلِ في عدَّةِ دراساتٍ من المرحلةِ الثَّالثةِ. أظهرَ Scagliotti وزملاؤُهُ أنَّ البقيا الخاليةَ من أيِّ آثارٍ جانبيَّةٍ مُرتبطةٍ بالدَّواءِ من الدَّرجةِ الثَّالثةِ أو الرَّابعةِ كانت أعلى بفرقٍ مهمٍّ إحصائيَّاً مع السيسبلاتين-البيميتريكسيد مقارنةً بالسيسبلاتين-جيمسيتابين [5]. وبالمثلِ، وجدَ Gronberg وزملاؤُهُ آثاراً جانبيَّةً أكثرَ من الدَّرجةِ الثالثةِ والرَّابعةِ مع الكاربوبلاتين-جيمسيتابين مقارنةً بالكاربوبلاتين-البيميتريكسيد [82]. ومعَ ذلكَ، لم يكن هناكَ فرقٌ مهمٌّ إحصائيَّاً في جودةِ الحياةِ المُرتبطةِ بالصَّحَّةِ بينَ المجموعتين (٧ شهر مقابل ٧,٣ شهر، P= ٠،٦٣) [82].

في سياقِ الخطِّ الثَّاني، أبلغَ Hanna وزملاؤُهُ عن زيادةٍ في حالاتِ نقصِ العدلاتِ (٤٠,٢% مقابل ٥,٣%، P < ٠،٠٠١)، وحمَّى نقصِ العدلاتِ (١٢,٧% مقابل ١,٩%، P < ٠،٠٠١)، ودخولِ

المســـتشـــفى بســـببِ آثارٍ جانبيَّةٍ أخرى مُرتبطةٍ بالدَّواءِ (١٠,٥% مقابل ٦,٤%، P < ٠،٠٩٢) مع دوسيتاكسيل مقارنةً بالبيميتريكسيد [78]. بالإضافةِ إلى ذلكَ، أظهرَ Pujol وزملاؤُهُ بقيا خاليةً من الآثارِ الجانبيَّةِ المُرتبطةِ بالدَّواءِ من الدَّرجةِ الثَّالثةِ أو الرَّابعةِ أطولَ مع البيميتريكسيد مقارنةً بدوسيتاكسيل [83].

الجدول (٤): نتائجُ التَّجارُبِ السَّريريَّةِ من المرحلةِ الثَّالثةِ على البيميتريكسيد لعلاجِ NSCLC غيرِ حُرشفيّ الخلايا [68]

الخط العلاجي	المرجع	العلاج	عدد المرضى	PFS (شهر)	OS (شهر)
خط أوَّل	Scagliotti et al, 2008 [5]	Cisplatin–pemetrexed	٨٦٢	٤,٨	١٠,٣
		Cisplatin–gemcitabine	٨٦٣	٥,١	١٠,٣
	Zukin et al, 2013 [84]	Pemetrexed	١٠٢	٢,٨	٥,٣
		Carboplatin–pemetrexed	١٠٣	٥,٨	٩,٣
	Schmid–Bindert et al [85]	Cisplatin–pemetrexed–necitumumab	٣١٥	٥,٦	١١,٣
		Cisplatin–pemetrexed	٣١٨	٥,٦	١١,٥
صيانة	Paz–Ares et al, 2012 [75]	Pemetrexed	٣٥٩	٤,١	١٣,٩
		السواغ	١٨٠	٢,٨	١١
	Barlesi et al, 2014 [76]	Bevacizumab	١٢٥	٣,٧	١٣,٢
		Pemetrexed–bevacizumab	١٢٨	٧,٤	١٧,٦
خط ثاني وثالث	Patel et al, 2013 [77]	Pemetrexed	٢٦٥	٢,٩	٨,٣
		Docetaxel	٢٧٦	٢,٩	٧,٩
	Hanna et al, 2004 [78]	Pemetrexed (٥٠٠ مغ/م٢)	٢٩٥	٢,٦	٦,٧
		Pemetrexed (٩٠٠ مغ/م٢)	٢٩٣	٢,٨	٦,٩
	Waller et al, 2015 [81]	Pemetrexed–vandetanib	٢٥٦	١٧,٦ أسبوع	١٠,٥
		Pemetrexed	٢٧٨	١١,٩ أسبوع	٩,٢

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألَّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ
- **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ
- **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ
- **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

١-١-هدفُ البحثِ:

الهدفُ الرَّئيسيُّ:

تحديدُ البقيا الخالية من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لدى مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) النّقيلي المُعالَجينَ بمشاركةِ البيميتريكسيد مع البلاتيناتِ كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل.

الهدفُ الثَّانويُّ:

تحديدُ معدَّلِ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)، ومعدَّلِ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR)، والآثارِ الجانبيَّةِ (خاصة من الدَّرجتين الثالثةِ أو الرَّابعةِ) لدى مرضى NSCLC النّقيلي المُعالَجينَ بمشاركةِ البيميتريكسيد مع البلاتيناتِ كخطٍّ علاجيٍّ أوَّل.

٢-١-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ

يُشكِّلُ سرطانُ الرئةِ غيرُ صغيرِ الخلايا (NSCLC) قرابةَ ٨٥% من جميعِ حالاتِ سرطاناتِ الرئةِ وشكل النّوع الغدّي قرابة ٤٠%، ويُسجِّلُ مُعدَّلاتِ وفيَّاتٍ مُرتفعةً حيثُ يُشخَّصُ حوالي ثُلثَي مرضى NSCLC في مراحلٍ مُتقدِّمةٍ، والتي لا يمكنُ علاجُها جراحيَّاً بنجاحٍ [3]. على الرُّغمِ من التَّطوُّراتِ الكبيرةِ في علاجاتِ السَّـــرطانِ، مثلَ العلاجاتِ المناعيَّةِ والعلاجات الموجهة جينيَّاً، تظلُّ المُعالجةُ الكيميائيَّةُ القائمةُ على مشاركةِ البلاتينات (مثل السيسبلاتين أوالكاربوبلاتين) مع عاملٍ كيميائيٍّ من الجيلِ الثَّالثِ (دوسيتاكسل، أو باكليتاكسيل، أو جيمسيتابين، أو فينوريلبين، أو البيميتريكسيد) حجرَ الأساسِ في الخطِّ العلاجي الأوَّلِ لمُعظمِ مرضـــى NSCLC المتقدِّمِ، وخاصَّـــةً أولئكَ الذين لا يحملونَ طفراتٍ جينيَّةً مُستهدفةً أو تكونُ أورامهم غيرَ مُعبِّرةٍ عن مؤشِّراتٍ حيويَّةٍ تجعلهم مُرشَّحينَ للعلاجاتِ الدَّقيقةِ [4].

من بينِ العَواملِ الكيميائيَّةِ المُستَخدمةِ مع البلاتينات، يبرزُ البيميتريكسيد كعاملٍ رئيسيٍّ في علاجِ النَّوعِ الغدِّي (adenocarcinoma) النَّقيلي من NSCLC، وذلكَ بسببِ آليَّةِ عملهِ الفريدةِ كمُضادٍّ للاستقلابِ يعملُ على تثبيطِ إنزيماتِ ثنائي هيدروفولات ريدوكتاز (DHFR) وثيميديلات سينثاز (TS)، ممَّا يؤدِّي إلى تعطيلِ اصطناعِ DNA وRNA، وبالتَّالي منعِ تكاثُرِ الخلايا السَّرطانيَّةِ [5]. وقد أظهرتِ التَّجارُبُ السَّريريَّةُ والتَّحاليلُ النّلويَّةُ أنَّ الجمعَ بين البيميتريكسيد والبلاتينات يُحقِّقُ نتائجَ أفضلَ مُقارنةً بالعلاجاتِ الكيميائيَّةِ التَّقليديَّةِ الأخرى، من حيثِ تحسينِ مُعدَّلاتِ البُقيا وتقليلِ السُّميَّةِ لدى مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) النَّقيلي [6] [7].

على الرُّغمِ من أنَّ مُشاركةَ البيميتريكسيد مع البلاتينات تُعَدُّ بروتوكولاً مُعتَمَداً لعلاجِ NSCLC النَّقيلي، تبقى هناكَ حاجةٌ ماسَّةٌ لتقييم فعاليَّةِ وسلامة هذا البروتوكولِ العلاجي، وخاصَّةً في المناطقِ محدودةِ الواردِ مثلَ سوريا، حيث قد تختلفُ النَّتائجُ بسببِ عواملٍ مثلَ المرحلةِ المُتأخرةِ للتَّشخيصِ، وندرةِ المُراقبةِ الدوريَّةِ، والقيودِ المفروضةِ على توافُرِ الأدويةِ [8]. في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق، كواحدٍ من المراكزِ الرَّئيسيَّةِ لعلاجِ الأورامِ في سوريا، يُلاحَظُ أنَّ العديدَ من مرضى NSCLC النَّقيلي يتلقُّونَ نظام البيميتريكسيد مع البلاتين كخطٍّ أوَّلٍ، ولكن دونَ وجودِ دراساتٍ محليَّةٍ تُقيِّم النَّتائجَ العلاجيَّةَ والسُّميَّةَ المُرتبطةَ بهذا البروتوكولِ. وفقاً لـ Global Cancer Observatory (لعامِ ٢٠٢٢)، فإنَّ سرطانَ الرئةِ يحتلُّ المرتبةَ الأولى في قائمةِ الوفيَّاتِ السَّرطانيَّةِ في سوريا (١٨,٢% من مجملِ الوفيَّاتِ المتعلِّقةِ بالسَّرطانِ) [9]، ممَّا يزيدُ من أهميَّةِ تقييمِ فعاليَّةِ البروتوكولاتِ العلاجيَّةِ المُستخدمةِ. إضافةً إلى ذلكَ، فإنَّ مُعظمَ الأدلَّةِ الحاليَّةِ حولَ فعاليَّةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات تأتي من دراساتٍ أُجريَت في دولٍ مُتقدِّمةٍ، حيث تختلفُ العواملُ الديموغرافيَّةُ والوراثيَّةُ والاقتصاديَّةُ عن تلكَ الموجودةِ في سوريا [10].

لذلك، تهدفُ هذهِ الدِّراسةُ إلى تقييمِ فعاليَّةِ وسلامةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أولٍ لـ NSCLC النَّقيلي في مستشفى البيروني الجامعي.

٣-١-مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:

٣-١-١- مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفى البيروني الجامعي بدمشق.

الزَّمن: في الفترةِ ما بين شهري نيسان ٢٠٢٤ ونيسان ٢٠٢٥.

٣-١-٢- تصميمُ البحثِ:

دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ (retrospective cohort study).

٣-١-٣- معاييرُ الاشتمالِ والاستبعادِ:

شملتِ الدِّراسةُ مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) النّقيلي المُشخَّصين والمُعالَجين في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق ما بين شهري كانون الثاني ٢٠٢٢ وكانون الأوَّل ٢٠٢٢، وحقَّقوا الشُّروط التالية:

- المرضى البالغين من العمرِ ١٨ عاماً فما فوق المُشخَّصين بسرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) النَّقيلي من النوع الغدّي (adenocarcinoma) المُثبَتِ نسيجيَّاً وشعاعيَّاً.
- المرضى الذين تلقَّوا العلاجَ الأوَّليَّ بمشاركةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات (كاربوبلاتين أو سيسبلاتين).
- وجودُ سجلٍّ طبيٍّ كاملٍ يشملُ: البياناتِ الديموغرافيَّةَ (مثلَ العمرِ، والجنسِ، والتَّدخينِ، إلخ)، والخصائصَ المرضيَّةَ (مثلَ النَّوعِ النَّسيجي للمرضِ، وعددِ النقائل، وموقعِ النقائل، وحالةِ طفرةِ EGFR إن وجدت)، وتفاصيلَ العلاجِ (مثلَ نوعِ البلاتين، والجرعاتِ، وعددِ الدَّوراتِ، والآثارِ الجانبيَّةِ).
- المرضى الذين تلقّوا ثلاثَ دوراتٍ علاجيّةٍ على الأقل بعدَ بدءِ العلاجِ لتقييمِ الاستجابةِ.

- المرضـى الذين لديهم حالةٌ أدائيَّةٌ وفقاً لحالةِ أداءِ المجموعةِ التعاونيَّةِ الشـرقيَّةِ لعلمِ الأورام (نقاطُ ECOG PS ≥ ٢) (الجدول ٥) [11].

استُبعِدَ المرضى عندَ وجودِ أحدِ المعاييرِ التَّاليةِ:

- المرضى مع تشخيصٍ غيرِ مثبتٍ نسيجيَّاً أو شعاعيَّاً لـ NSCLC النَّقيلي.
- مرضى الأنواعِ الأخرى من NSCLC (باستثناءِ النَّوعِ الغدّي).
- المرضـى الذين تلقُّوا علاجاً سـابقاً (كيميائيَّاً/مناعيَّاً/شـعاعيَّاً) لـــــ NSCLC النَّقيلي قبلَ البدءِ بالبيميتريكسيد والبلاتينات أو الذينَ تلقُّوا علاجَ صيانةٍ بعدَ هذا البروتوكول.
- المرضى الذين يعانون من أورامٍ أولية متعددة.
- السجلات الطبية غير المكتملة أو المفقودة.
- المرضى مع حالةٍ أدائيَّةٍ (نقاطُ ECOG PS > ٢) (الجدول ٥).

الجدول (٥): الحالةُ الأدائيَّةُ وفقاً للمجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG) [11]

حالةُ الأداء	التَّعريف
0	نشِط تماماً، لا يوجدُ تحدُّدٌ في الأداء
1	تحدُّدٌ في النشاطِ البدني الشَّاقِّ، قادرٌ تماماً على الحركةِ والقيامِ بأعمالٍ خفيفةٍ
2	قادرٌ على رعايةِ نفسِـهِ بالكاملِ ولكنَّهُ غيرُ قادرٍ على القيامِ بأي أنشـطةِ عملٍ. متحرِّكٌ ونشطٌ أكثرَ من ٥٠% من ساعاتِ الاستيقاظِ.
3	قادرٌ فقط على رعايةِ نفسـهِ بشـكلٍ محدودٍ، يقضـي في السَّـريرِ أو الكرسـي أكثرَ من ٥٠% من ساعاتِ الاستيقاظِ.
4	معاقٌ تماماً، لا يستطيعُ القيامَ بأيِّ رعايةٍ لنفسِهِ، ملتزم تماماً في السَّريرِ أو الكرسي.

٣-١-٤- حجمُ العَّينةِ:

حُسِبَ حجمُ العيِّنةِ باستخدامِ حاسبةٍ الكترونيَّةٍ موجودةٍ على الموقع: www.raosoft.com/samplesize.html. فكانَ حجمُ الجمهرةِ الكلي ٢١٥ مريض، وحجمُ العيِّنةِ المطلوبةِ لا يقلُّ عن ٧٤ مريضاً بفاصل ثقة ٩٥% (طُبِّقت علاقةُ هيربرت أركين للتأكد من حجمِ العينةِ).

Confidence level	95
Confidence interval	5
Population	215
Sample size needed	74

٣-١-٥- طريقةُ الدِّراسةِ:

جُمِعت البياناتُ في هذهِ الدِّراسةِ بأثرٍ راجعٍ (retrospectively) من خلالِ مراجعةِ السجلَّاتِ الطبيَّةِ للمرضى الذينَ يستوفونَ معاييرَ الاشتمالِ بعدَ أخذِ موافقةٍ خطيَّةٍ من إدارةِ المستشفى (مُدرجةٌ ضمن ملاحقِ البحثِ). وُثِّقَت البياناتُ التَّاليةُ عبرَ أضابيرِ المرضى واستبياناتٍ مُعدَّةٍ مُسبقاً.

❖ **البياناتُ القاعديَّةُ للمرضى:**

خصائصُ المريض: العمرُ عندَ تشخيصِ المرضِ النَّقيلي، والجنسُ، والتَّدخينُ، واستهلاكُ الكحولِ، والحالةُ الأدائيَّةُ (وفقاً لـ ECOG PS).

خصائصُ الورمِ: النَّوعُ النَّسيجيُّ للورمِ، وعددُ النَّقائلِ الكليَّةِ، وعددُ النَّقائلُ في كل عضو.

خصائصُ العلاجِ: تلقَّى المرضى في البحثِ نظامَ البيميتريكسيد مع البلاتينات كما يلي، البلاتينات: إمَّا سيسبلاتين بجرعةِ ٧٥-١٠٠ مغ/م^2 من مساحةِ سطحِ الجسمِ في اليومِ الأوَّلِ، أو كاربوبلاتين بجرعةِ مساحةٍ تحت المنحني ٥ في اليومِ الأوَّلِ (وفقاً لوظائف الكلية أو التَّوفّر). البيميتريكسيد: ٥٠٠ مغ/م^2

في اليومِ الأوَّلِ. مدَّةُ العلاجِ: أعطيت الجرعاتُ كلَّ ٣ أسابيعٍ حتَّى ستِّ دوراتٍ كحدٍّ أقصى أو حتَّى تطوُّرِ المرضِ و/أو حدوثِ السُّميَّةِ غيرِ المَقبولةِ. وُثِّقَ عددُ دوراتِ العلاجِ لكلِّ مريضٍ.

❖ **بياناتُ المتابعةِ:**

كلَّ ٣ أسابيعٍ (قبلَ كُلِّ دورةٍ): تقييمُ السَّميَّةِ (الآثارُ الجانبيَّة الضَّارَّة) وفقاً لمعاييرِ المصطلحاتِ المُشتركةِ للأحداثِ الضَّارَّةِ (CTCAE 5)، وهو نظامٌ معياريٌّ طوَّرهُ المَعهدُ الوطنيُّ للسَّرطانِ (NCI) في الولاياتِ المُتَّحدةِ لتصنيفِ وتقويمِ شدَّةِ الأحداثِ الضَّارَّةِ (الآثارِ الجانبيَّةِ) المُرتبطةِ بعلاجاتِ السَّرطانِ، سواءً في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ أو المُمارسةِ السَّريريَّةِ الروتينيَّةِ [12]. يُستَخدَمُ هذا النظامُ لضمانِ توحيدِ اللُّغةِ بين الفُرَقِ الطبيَّةِ والباحثين، ممَّا يُسهِّلُ تقويمَ سلامةِ العلاجاتِ ومقارنَتِها عبرَ الدِّراساتِ المُختلفةِ. يحتوي التَّصنيفُ على قائمةٍ موسوعةٍ لأكثرَ من ٨٠٠ حدثٍ ضارٍّ، تشملُ أعراضاً جلديَّةً، وعصبيَّةً، وهضميَّةً، وغيرها، مع تفصيلِ كلِّ حدثٍ بناءً على العضو المتأثر. تُدرَّجُ الشدَّةُ (من ١ إلى ٥) [12]:

- الدرجة ١ (خفيفةٌ): أعراضٌ طفيفةٌ لا تتطلَّبُ تدخُّلاً علاجيًّاً.
- الدرجة ٢ (متوسِّطةٌ): أعراضٌ تؤثِّرُ على الأنشطةِ اليوميَّةِ وتتطلَّبُ علاجاً محدوداً.
- درجة ٣ (شديدةٌ): أعراضٌ تُهدِّدُ جودةَ الحياةِ وتستدعي تدخُّلاً طبيًّاً فوريًّاً (مثلَ القبولِ في المستشفى).
- الدرجة ٤ (مهدِّدةٌ للحياةِ): مضاعفاتٌ خطيرةٌ تستلزِمُ علاجاً إسعافيًّاً.
- الدرجة ٥ (الوفاةُ): الوفاةُ بسببِ الحدثِ الضَّارِّ.

بعد كلُّ ثلاث دورات علاجية خلال فترة المعالجة ثم كل ثلاثةِ أشهرٍ: التَّصويرُ المقطعيُّ المحوسبُ و/أو التَّصويرُ بالرَّنينِ المغناطيسي و/أو التَّصويرُ المقطعيُّ بالإصدارِ البوزيتروني لتقويمِ الاستجابةِ وفقاً لنظامِ معاييرِ تقويمِ الاستجابةِ في الأورامِ الصَّلبةِ (RECIST 1.1) [13]. وُثِّقَت الاستجابةُ كما يلي: استجابةٌ تامَّةٌ، استجابةٌ جزئيَّةٌ، مرضٌ مستقرٌّ، تطوُّرُ المرضِ. وتمَّ تُحديدُ البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لكلِّ مريضٍ.

نظامُ RECIST: هو نظامٌ معياريٌّ يُستَخدَمُ في الأورامِ لتقويمِ استجابةِ الأورامِ الصَّلبةِ للعلاجِ عبر التصوير الطبي، مثلَ التَّصويرِ المقطعي المُحوسَب أو التَّصويرِ بالرَّنين المغناطيسي. طوِّرَ لتحسينِ الدقَّةِ وتقليلِ التَّباينِ في التقييمات، ويُعدُّ المعيارَ الذَّهبيَّ في التَّجارُبِ السَّريريَّةِ للأورامِ [13].

الجدول (٦): تصنيفُ الاستجابةِ العلاجيَّةِ وفقاً لنظامِ RECIST 1.1 [13]

الاستجابةُ	التَّعريف
الاستجابةُ التَّامَّةُ	اختفاءُ جميعِ الآفاتِ الهدفِ وغيرِ الهدفِ.
الاستجابةُ الجزئيَّةُ	انخفاضٌ ≥ ٣٠% في مجموعُ أطولِ الأقطارِ (SLD) مقارنةً بالقياسِ القاعدي.
المرضُ المُستقرُّ	لا انخفاضٌ كافٍ للوصولِ إلى الاستجابةِ الجزئيَّةِ، ولا زيادةٌ كافيةٌ للوصولِ إلى مرحلةِ تطوُّرِ المرضِ (PD).
تطوُّرُ المرضِ (PD)	زيادةٌ ≥ ٢٠% في مجموعُ أطولِ الأقطارِ (SLD) (مع زيادةٍ مطلقةٍ ≥ ٥ مم)، أو ظهورِ آفاتٍ جديدةٍ، أو تفاقُمِ الآفاتِ غيرِ الهدفِ.

المُكوِّناتُ الرَّئيسيَّةُ لنظامِ RECIST 1.1 [13]:

١- الآفاتُ الهدفُ (Target Lesions):

- العددُ: يُختارُ ما لا يزيدُ عن ٥ آفاتٍ (بحدٍّ أقصى آفتين في كلِّ عضوٍ).
- المعايير: للآفاتِ الصَّلبةِ، أطولُ قطرٍ ≥ ١٠ مم. للعقدِ اللَّمفاويَّةِ: المحورُ القصيرُ ≥ ١٥ مم (تُعتبرُ طبيعيَّةً إذا كان المحورُ القصيرُ < ١٠ مم).
- تُقاسُ الآفاتُ الهدفُ في كلِّ فحصٍ وتُجمَعُ أطوالها (مجموعُ أطولِ الأقطارِ) (Sum of Longest Diameters) (SLD)

٢- الآفاتُ غيرُ الهدفِ (Non-Target Lesions):

- تشملُ الآفاتِ الصَّغيرةَ (< ١٠ مم)، أو الآفاتِ غيرَ القابلةِ للقياسِ الدَّقيقِ (مثلَ انصبابِ الجنب).

- تُقيَّمُ نوعيّاً (وجود/غياب/تفاقم) دونَ قياسِها.

٣- الآفاتُ الجديدةُ (New Lesions):

يعدُّ ظهورُ أيِّ آفةٍ جديدةٍ تطوُّراً للمرضِ (Progressive Disease) (PD)، إلَّا إذا كانت مرتبطةً بعلاجٍ (مثلَ التَّصلُّبِ العظمي كردِّ فعلٍ للعلاجِ).

❖ **النتائج المُقاسة:**

كان الهدفُ الرَّئيسيُّ لهذهِ الدِّراسةِ وصفُ المشاركةِ العلاجيَّةِ للبيميتريكسيد مع البلاتيناتِ كخطٍ أوَّلَ لدى مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) النّقيلي. كانت النَّتيجةُ الأوَّليَّةُ هي البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS): وتعرَّفُ بأنَّها المدَّةُ الزَّمنيَّةُ من بدءِ العلاجِ حتَّى تطوُّرِ المرضِ (وفقاً لمعاييرِ RECIST 1.1) أو الوفاةِ (أيَّهُمَا يأتي أوَّلاً). أمَّا النَّتائجُ الثَّانويَّةُ فشملت:

- معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR): نسبةُ المرضى الذين حقَّقوا استجابةً تامَّةً أو استجابةً جزئيَّةً وفقاً لمعاييرِ التَّصويرِ (معايير RECIST 1.1).
- مُعدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR): نسبةُ المرضى الذين حقَّقوا استجابةً تامَّةً أو استجابةً جزئيَّةً أو مرضاً مستقراً وفقاً لمعاييرِ التَّصويرِ (معايير RECIST 1.1).
- حدوثُ الآثارِ الجانبيَّةِ وخاصّةً من الدرجتين الثالثةِ أو الرَّابعةِ (وفقاً لمعاييرِ CTCAE 5).

٣-١-٦- الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

٣-١-٧- المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميِّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهِم وكرامتهِم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفِين في البحثِ، وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميِّ

عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيِّ وتجنُّبِ الضَّـــررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيِّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ. وفي بحثنا هذا، ســـيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصـــداقيَّةِ، والثِّقةَ، والالتزامَ بِسـريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سـجلَّاتِ المرضـى والحصـولِ على النتائجِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

٣-١-٨- تحليلُ البيانات:

جُمِعَت البياناتُ على استبانةٍ خاصَّةٍ لكلِّ مشاركٍ، وأُدخِلت على برنامج Microsoft Excel 365، ومن ثمَّ صُـــدِّرت لإجراءِ التَّحليلِ الإحصـــائي إلى برنامج IBM SPSS النَّســـخةِ ٢٦. اعتُبِرَت القيمةُ التنبؤيَّةُ التي تقلُّ عن ٠,٠٥ (P value < 0.05) مهمَّةً إحصائيَّاً.

الإحصـــاءُ الوصـــفيُّ (Description Statistical): للمتغيِّراتِ الفئويَّةِ، قمنا بالاعتمادِ على التَّكرارِ، والنِّسـبِ المئويَّةِ، والأشـكالِ البيانيَّةِ. للمتغيِّراتِ المتواصـلةِ، اسـتُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسِّطُ الحسابي والانحراف المعياري، والوسيطُ، المجالُ).

الإحصـــاءُ الاســـتدلاليُّ (Inferential Statistical): بالنســـبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصـــائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ التاليةِ:

- ❖ اختبار ت – ســـتودنت (t-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ المرضـــيَّةِ بين المجموعاتِ (مقارنة بين متوسِّطين حسابيَّين).
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2-test): لاختبارِ الفروقِ القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ الفئويَّةِ بين المجموعات.
- ❖ طريقة كابلان-ماير (Kaplan-Meier Method): لتقديرِ معدَّل البُقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) مع فواصلِ ثقة ٩٥%. اختبارُ Log-rank للمُقارناتِ الأحاديَّةِ.
- ❖ انحدارُ مخاطر كوكس النسبيَّةِ (Cox Proportional Hazards Regression)

٣-١-٩- الاستبيانُ وموافقة إدارة المستشفى:

أُدرِجا في الملاحقِ في نهايةِ البحثِ.

الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

١-٢-الخصائصُ الديموغرافيَّةُ لمرضى البحث:

١-٢-١- العمر:

كان متوسِّطُ عمرِ مرضى NSCLC النَّقيلي في البحث ٦٠,٩ ± ٩,٢ سنة، وتراوحَت أعمارُ المرضى بين ٣٧ – ٨٣ سنة. بلغَ عددُ المرضى بعمر ٦٥ سنة فما فوق ٣٥ مريضاً بنسبة ٣٧,٢% من عينةِ البحث، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (٧).

الجدول (٧): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للفئةِ العمريَّةِ

العمر	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
< ٦٥ سنة	٥٩	%٦٢,٧
≤ ٦٥ سنة	٣٥	%٣٧,٢
المجموع	**٩٤ مريض**	**%١٠٠**

١-٢-٢- الجنس:

بلغَ عددُ الذُّكورِ في البحثِ ٧٧ مريضاً وعددُ الإناثِ ١٧ مريضةً. يوضِّحُ الجدولُ (٨) توزُّعَ مرضى NSCLC النَّقيلي وفقاً لجنسِ المريضِ.

الجدول (٨): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لجنسِ المريض

الجنس	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
ذكور	٧٧	%٨١,٩
إناث	١٧	%١٨,١
المجموع	**٩٤ مريض**	**%١٠٠**

١-٢-٣- التَّدخين:

شكَّلَ المُدخِّنونَ (سواءً التَّدخينُ الحاليُّ أو السَّابقُ) النِّسبةَ الأكبرَ من مرضى NSCLC النَّقيلي في عيِّنةِ البحثِ بواقعِ ٦٨ مريضاً (%٧٢,٣)، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (٩).

الجدول (٩): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً للتَّدخين

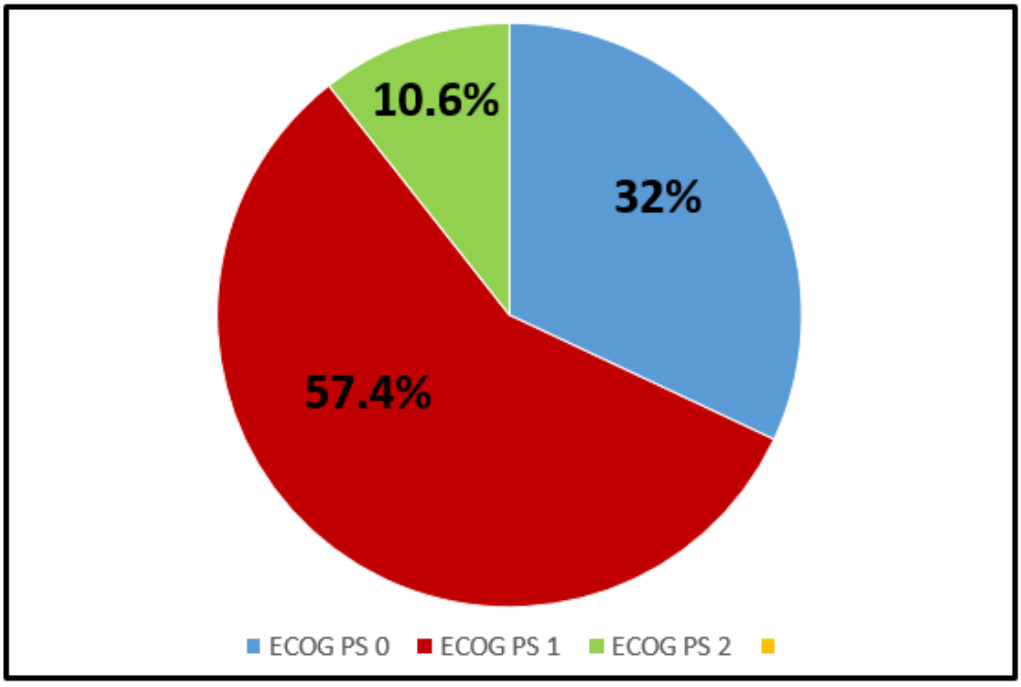
التدخين	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
نعم	٦٨	%٧٢,٣
لا	٢٦	%٢٧,٧
المجموع	**٩٤ مريض**	**%١٠٠**

١-٢-٤- حالةُ الأداءِ:

كانَ القسمُ الأكبرُ من مرضى NSCLC النَّقيلي في البحثِ ضمن الفئةِ ١ من تصنيفِ المجموعةِ التعاونيَّةِ الشرقيَّةِ لعلمِ الأورام (ECOG) لحالةِ الأداءِ بواقعِ ٥٤ مريضاً (٥٧,٤%). يوضِّحُ الجدولُ (١٠) والشَّكلُ (٨) توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لتصنيفِ ECOG PS.

الجدول (١٠): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لتصنيفِ ECOG PS

ECOG PS	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
0	٣٠	%٣٢
1	٥٤	%٥٧,٤
2	١٠	%١٠,٦
المجموع	**٩٤ مريض**	**%١٠٠**



الشكل (٨): توزُّعَ مرضى البحثِ وفقاً لتصنيفِ ECOG لحالةِ الأداءِ

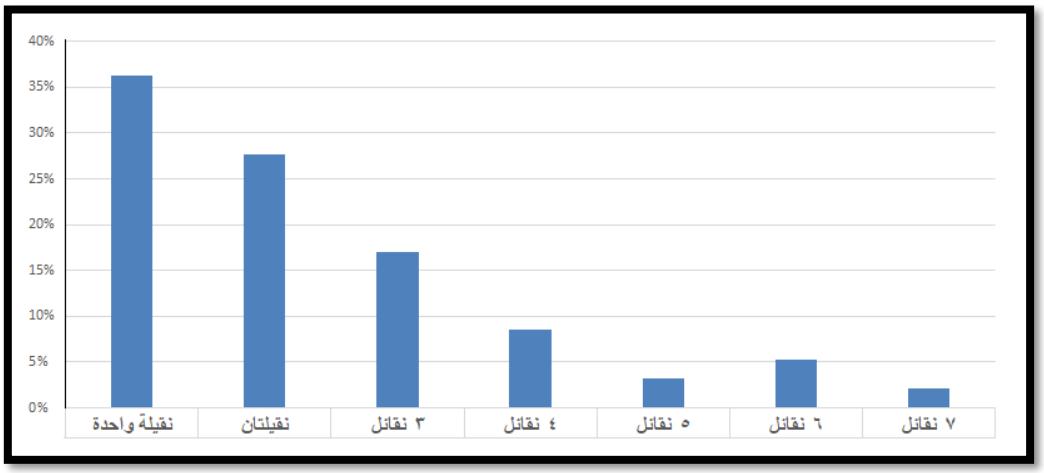
٢-٢-خصائصُ الورمِ:

٢-٢-١- عددُ النقائل:

بلغَ متوسِّطُ عددِ النَّقائلِ لدى مرضى NSCLC النَّقيلي في البحثِ ٢,٤ ± ١,٥ نقيلة. وعاني القسمُ الأكبرُ من البحثِ من نقيلةٍ واحدةٍ (٣٦,٢%)، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (١١) والشَّكلِ (٩).

الجدول (١١): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ النَّقائلِ

عددُ النَّقائل	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
١	٣٤	%٣٦,٢
٢	٢٦	%٢٧,٧
٣	١٦	%١٧
٤	٨	%٨,٥
٥	٣	%٣,٢
٦	٥	%٥,٣
٧	٢	%٢,١
المجموع	**٩٤ مريض**	**%١٠٠**



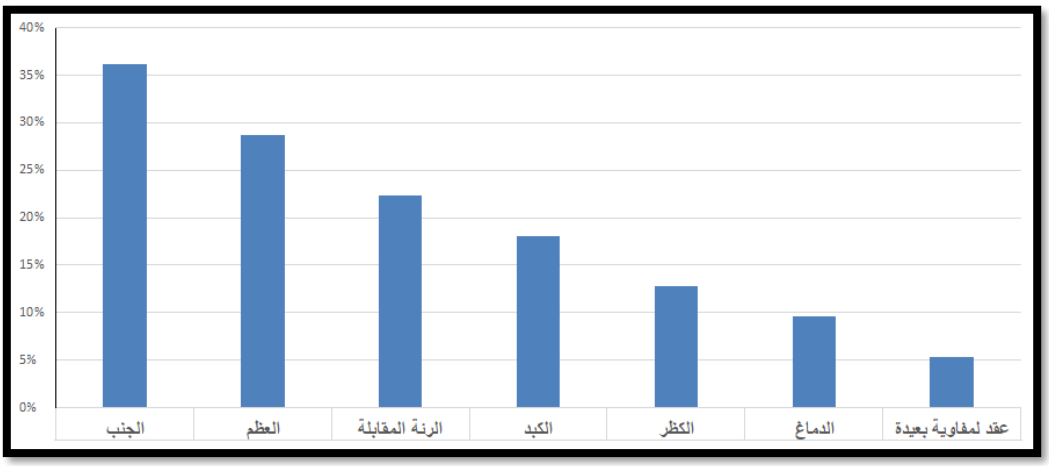
الشكل (٩): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ النَّقائل

٢-٢-٢- مواقعُ النَّقائلِ:

عانى القســـمُ الأكبرُ من مرضـــى البحثِ من نقائلٍ جنبيَّةٍ (٣٦,٢%) تليها النَّقائلُ العظميَّةُ (٢٨,٧%)، والنَّقائلُ إلى الرئةِ المقابلةِ (٢٢,٣%). يوضِّـــحُ الجدولُ (١٢) والشَّـــكلُ (١٠) توزُّعَ مرضـــى NSCLC النَّقيلي وفقاً لمواقعِ النَّقائلِ.

الجدول (١٢): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمواقعِ النَّقائلِ

مواقعُ النَّقائل	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
الجنب	٣٤	%٣٦,٢
العظم	٢٧	%٢٨,٧
الرئة المقابلة	٢١	%٢٢,٣
الكبد	١٧	%١٨,١
الكظر	١٢	%١٢,٨
الدماغ	٩	%٩,٦
عقد لمفاوية بعيدة	٥	%٥,٣



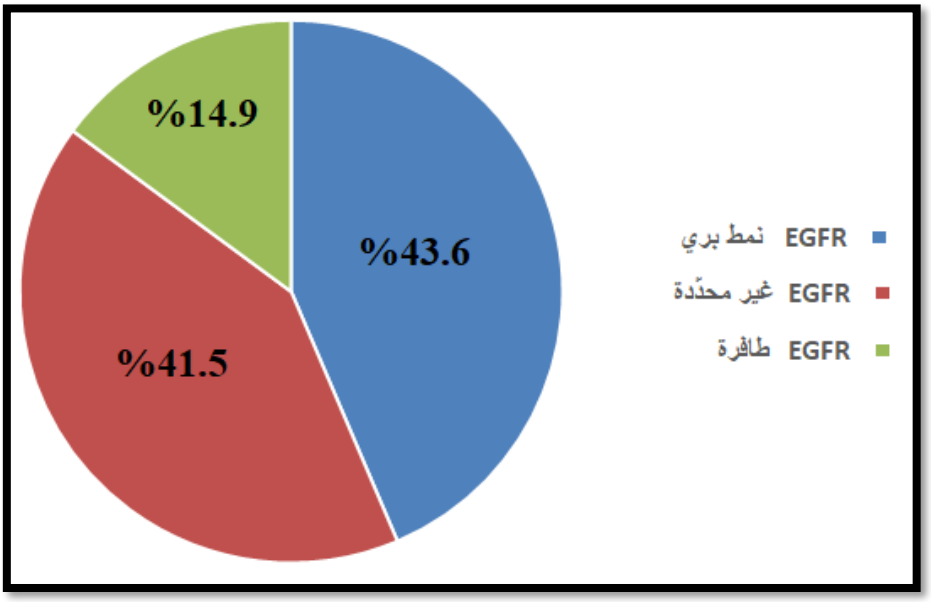
الشكل (١٠): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لمواقعِ النَّقائلِ

٢-٢-٣- حالةُ طفرةِ EGFR:

وُجِدت طفرةُ EGFR لدى ١٤,٩% من مرضـــى البحثِ. يوضِّـــحُ الجدولُ (١٣) والشَّـــكلُ (١١) توزُّعَ المرضى وفقاً لحالةِ طفرةِ EGFR.

الجدول (١٣): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لحالةِ طفرةِ EGFR

حالةُ طفرةِ EGFR	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
غير طافر	٤١	%٤٣,٦
طافر	١٤	%١٤,٩
غير محدَّد	٣٩	%٤١,٥
المجموع	**٩٤ مريض**	**%١٠٠**



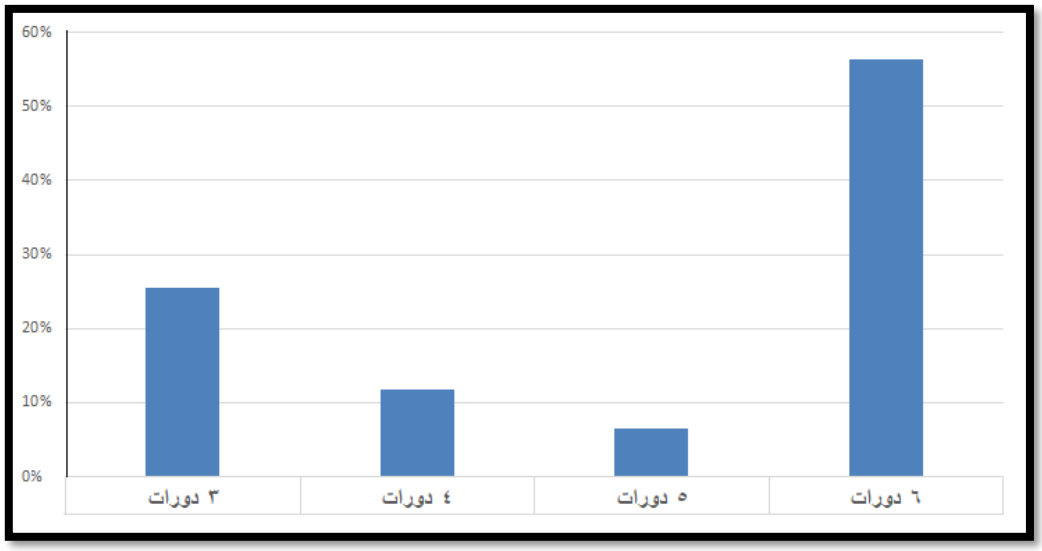
الشكل (١١): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لحالةِ طفرةِ EGFR

٣-٢- خصائصُ العلاجِ:

أكملَ أكثرُ من نصفِ المرضى (٥٦,٤%) العدد المقرَّرَ من الدَّوراتِ العلاجيةِ (٦ دورات)، كما هو موضَّحٌ في الجدولِ (١٤) والشَّكلِ (١٢).

الجدول (١٤): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ دوراتِ العلاجِ

عددُ دوراتِ العلاج	العدد	النسبةُ المئويَّةُ
٣ دورات	٢٤	%٢٥,٥
٤ دورات	١١	%١١,٧
٥ دورات	٦	%٦,٤
٦ دورات	٥٣	%٥٦,٤
المجموع	**٩٤ مريض**	**%١٠٠**



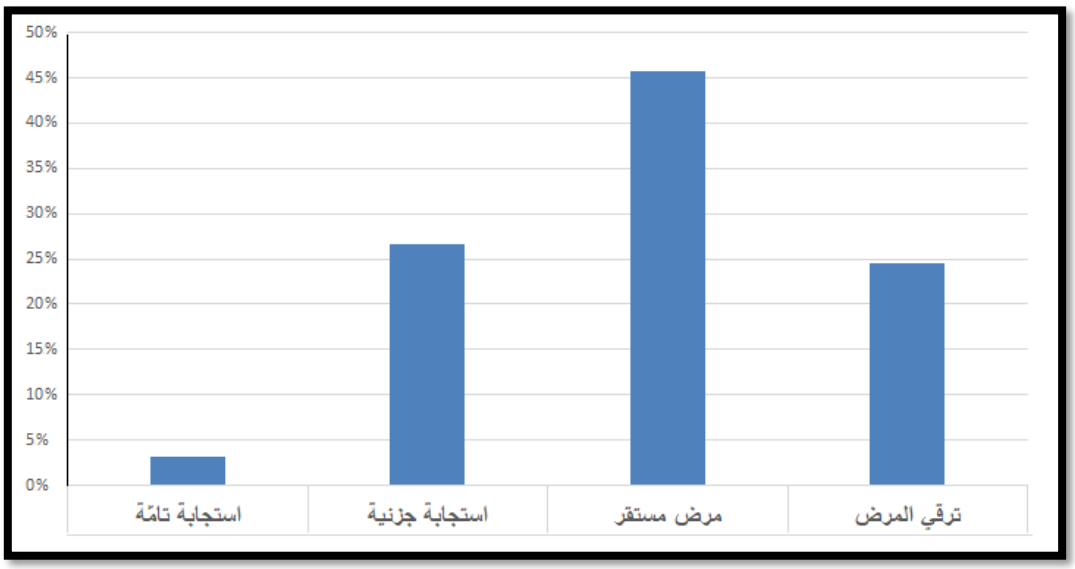
الشكل (١٢): توزُّعُ مرضى البحث وفقاً لعددِ دوراتِ العلاجِ

٤-٢-نتائجُ العلاجِ:

يُلخِّصُ الجدولُ (١٥) والشَّكلُ (١٣) استجاباتِ الورمِ المُقيَّمةَ وفقًا لمعايير RECIST 1.1. بلغَ معدَّلُ الاستجابةِ الكليَّةِ الموضوعيَّةِ (ORR) ٢٩,٨% (٢٨/٩٤)، بما في ذلكَ ٣ استجاباتٍ تامَّةٍ (٣,٢%) و٢٥ استجابةً جزئيَّةً (٢٦,٦%). وتحقَّقَ مُعدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR) (استجابة تامة+ استجابة جزئية+ مرض مستقر) بنسبةِ ٧٥,٥% (٧١/٩٤).

الجدول (١٥): توزُّع المرضى وفقاً لأفضلِ استجابةٍ

الاستجابة	العدد	النسبة المئوية
استجابة تامَّة	٣	%٣,٢
استجابة جزئية	٢٥	%٢٦,٦
مرض مستقر	٤٣	%٤٥,٧
ترقي المرض	٢٣	%٢٤,٥
معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR)	**٢٨**	**%٢٩,٨**
معدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR)	**٧١**	**%٧٥,٥**



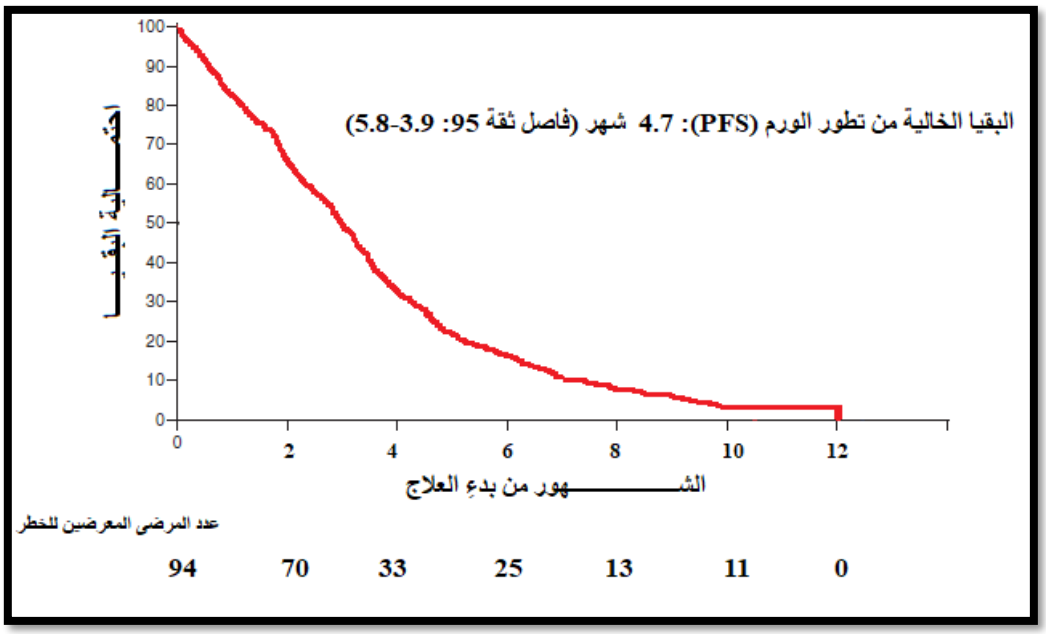
الشكل (١٣): توزُّع المرضى وفقاً لأفضل استجابةٍ للعلاجِ

٥-٢-نتائجُ البقيا:

بعدَ مُتابعةٍ متوسِّطها ٨,٣ شهر (تراوحت بين ٢ شهر و١٢ شهر)، بلغَ متوسِّطُ البقيا الخاليةِ من تطوُرِ الورمِ (PFS) ٤,٧ شهر (فاصل ثقة ٩٥%: ٣,٩-٥,٨)، كانت نسبةُ PFS عندَ ١٨ أسبوع ٣٥,١%، كما هو موضَّحٌ في الجدول (١٦) والشكل (١٤).

الجدول (١٦): نتائجُ البقيا لخاليةِ من تطوُرِ الورمِ (PFS) لدى مرضى البحث

النتيجة	المتوسِّط (شهر)	فاصل ثقة ٩٥%	المعدَّلُ لـ ١٨ أسبوع
البقيا الخالية من التطور الورمي (PFS)	٤,٧	٣,٩-٥,٨	٣٥,١%



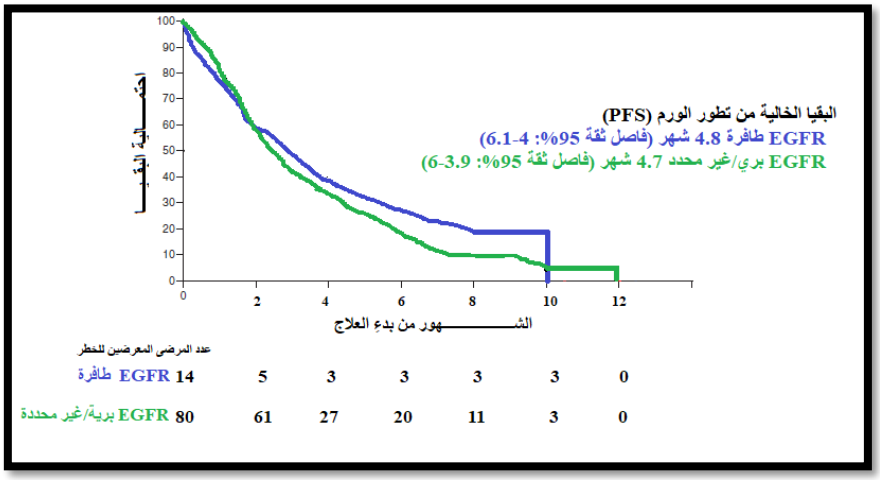
الشكل (١٤): منحنى كابلان-ماير للبقيا الخاليةِ من تطوُرِ الورمِ (PFS)

بالنسبةِ للمرضى مع EGFR طافر (١٤ مريض)، بلغَ متوسِّطُ البقيا الخاليةِ من تطوُرِ الورمِ (PFS) ٤,٨ شهر (فاصل ثقة ٩٥%: ٤-٦,١)، كانت نسبةُ PFS عندَ ١٨ أسبوع ٤٢,٩%. بالنسبةِ للمرضى مع EGFR غير طافر/غير محدَّد (٨٠ مريض)، بلغَ متوسِّطُ البقيا الخاليةِ من تطوُرِ الورمِ (PFS) ٤,٧ شهر (فاصل ثقة ٩٥%: ٣,٩-٦)، كانت نسبةُ PFS عندَ ١٨ أسبوع ٣٣,٨%. كما هو موضَّحٌ في الجدول (١٧) والشكل (١٥).

الجدول (١٧): نتائجُ البقيا الخالية من تطور الورم (PFD) وفقاً لحالةِ طفرةِ EGFR

حالة طفرة EGFR	PFS المتوسِّط (شهر)	فاصل ثقة ٩٥%	المعدَّلُ لـ ١٨ أسبوع
EGFR طافر	٤,٨	٤-٦,١	٤٢,٩%
EGFR غير طافر/غير محدَّد	٤,٧	٣,٩-٦	٣٣,٨%
مقارنةُ PFS (log-rank test)	P=0.752		

لم يكن هنالكَ فرق مهم إحصائيًّاً في PFS وفقاً لحالةِ EGFR.



الشكل (١٥): منحنى كابلان-ماير للبقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) وفقاً لحالةِ طفرةِ EGFR

٦-٢-الآثارُ الجانبيَّةُ:

عانى ٩٠,٤% من المرضى (٨٥ مريض) من أثرٍ جانبيٍّ واحدٍ على الأقل من أيِّ درجةٍ، في حين عانى ١٧,١% من المرضى (١٦ مريض) من أثرٍ جانبيٍّ من الدَّرجةِ الثَّالثةِ أو الرَّابعةِ. يوضِّحُ الجدولُ (١٨) الآثارَ الجانبيَّةَ المُرتبطةَ بالعلاجِ والتي لوحظت خلالَ فترةِ الدِّراسةِ.

الجدول (١٨): الآثارُ الجانبيَّةُ المرتبطةُ بالعلاجِ لدى مرضى البحث

الآثارُ الجانبيَّةُ	الدرجة ١-٢	الدرجة ٣-٤
الدَّمويَّةُ		
نقصُ العدلاتِ	٣٢ (٣٤,١%)	١٤ (١٤,٧%)
فقرُ الدَّمِ	٤٠ (٤٢,٦%)	٥ (٥,٣%)
نقصُ الصُّفيحاتِ	٢٠ (٢١,٣%)	٤ (٤,٣%)
غيرُ دمويَّةٍ		
غثيان	٣٥ (٣٧,٢%)	٧ (٧,٤%)
إقياء	٢٨ (٢٩,٨%)	٧ (٧,٤%)
نقص شهية	٢٩ (٣٠,٨%)	٤ (٤,٣%)
إمساك	٣١ (٣٣%)	٣ (٣,٢%)
تعب	٢٢ (٢٣,٤%)	٣ (٣,٢%)

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

يُعدُّ سرطانُ الرئةِ أكثرَ أنواعِ السَّرطانِ شيوعاً في جميعِ أنحاءِ العالمِ، ويظلُّ سبباً رئيسيَّاً للوفاةِ المُرتبطةِ بالسَّرطانِ. يُشكِّلُ سرطانُ الرئةِ غيرُ صغيرِ الخلايا (NSCLC) ما يقاربُ ٨٥% من إجمالي حالاتِ سرطانِ الرئةِ [1] [2]، ويُسجِّلُ مُعدَّلاتِ وفيَّاتٍ مُرتفعةً حيثُ يُشخَّصُ حوالي ثُلثَي مرضى NSCLC في مراحلٍ مُتقدِّمةٍ، والتي لا يمكنُ علاجُها جراحيَّاً بنجاحٍ [3].

أصبحت مُثبِّطاتُ الموتِ المُبرمجِ ١ (PD-1)، سواءً كعلاجٍ أحاديٍّ أو بالاشتراك مع مثبطات مستقبلاتِ البروتين ٤ المُرتبطِ بالخلايا اللَّمفاويَّةِ التَّائيَّةِ السَّامَّةِ (CTLA-4)، أو العلاج الكيميائي القائمِ على البلاتين، أو عواملِ منعِ تكوُّنِ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ، المعيارَ الذَّهبيَّ الجديدَ لعلاجِ مرضى سرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) النَّقيلي مع تغيُّراتٍ جينيَّةٍ غيرِ معروفةٍ [28] [35]. تمَّتِ المُوافقةُ على هذهِ العلاجاتِ عالميَّاً كخياراتٍ أوَّليَّةٍ للمرضى ذوي التَّعبيرِ العالي عن PDL-1 (نسبةُ الخلايا السرطانية التي تعبِّرُ عن PD-L1 ≥ ٥٠%)، وتمَّ توسيعُ مجالها لاحقاً لتشملَ نفسَ الفئةِ من المرضى بغضِّ النَّظرِ عن التَّعبيرِ عن PD-L1 في الورمِ، (أي نسبةُ الخلايا السرطانية التي تعبِّرُ عن PD-L1 ≥ ١%) [86]. على الرُّغمِ من أنَّ غالبيَّةَ الفائدةِ العلاجيَّةِ تبدو محدودةً بالمجموعةِ الفرعيَّةِ ذاتِ التَّعبيرِ الأعلى عن PD-L1، إلَّا أنَّها لا تزالُ أفضلُ من العلاج الكيميائي المزدوجِ القائمِ على البلاتين من حيثِ البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) والبقيا الكليَّةِ (OS) [14]. معَ ذلكَ، حتَّى مع التَّحسيناتِ في علاجِ الخطِّ الأوَّلِ لـ NSCLC النَّقيلي، قد يستفيدُ عددٌ قليلٌ فقط من المرضى في الدُّولِ متوسِّطةِ ومنخفضةِ الدَّخلِ بشكلٍ مباشرٍ من هذهِ الأنظمةِ العلاجيَّةِ.

في مستشفى البيروني الجامعي في دمشق، كواحدٍ من المراكزِ الرَّئيسيَّةِ لعلاجِ الأورامِ في سوريا، يُلاحَظُ أنَّ العديدَ من مرضى NSCLC النَّقيلي يتلقَّونَ نظام البيميتريكسيد مع البلاتين كخطٍّ أوَّلٍ، ولكن

دونَ وجودِ دراساتٍ محليَّةٍ تُقيِّم النَّتائجَ العلاجيَّةَ والسُّميَّةَ المُرتبطةَ بهذا البروتوكولِ. إضافةً إلى ذلكَ، فإنَّ مُعظمَ الأدلَّةِ الحاليَّةِ حولَ فعاليَّةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات تأتي من دراساتٍ أُجريَت في دولٍ مُتقدِّمةٍ، حيث تختلفُ العواملُ الديموغرافيَّةُ والوراثيَّةُ والاقتصاديَّةُ عن تلكَ الموجودةِ في سوريا [10]. كانت هذه أوَّلَ دراسةٍ راجعةٍ تُقيِّمُ فعاليَّةَ البيميتريكسيد مع البلاتينات كخطٍّ أوَّل لعلاجِ سرطان الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (NSCLC) غيرِ الحُرشفيّ النَّقيلي في مستشفى البيروني الجامعي.

كان معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ ٢٩,٨%، ومعدَّلُ السَّيطرةِ على المرضِ (DCR) ٧٥,٥%، ومتوسِّطُ البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) ٤,٧ شهر. كان متوسِّطُ PFS لدى المرضى الّذين لديهم EGFR غير طافر أو غير مُحدّد (٤,٧ شهر) متطابقاً تقريباً مع متوسِّطِ PFS لدى المرضى المُصابين بطفرةِ EGFR (٤,٨ شهر). تشيرُ هذهِ النَّتائجُ إلى أنَّ البيميتريكسيد دواءٌ رئيسيٌّ لسرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا غير الحُرشفيّ النَّقيلي، بغضِّ النَّظرِ عن حالةِ طفرةِ EGFR.

تتوافقُ نتائجُ دراستنا مع ما أظهرتهُ الدِّراساتُ العشوائيَّةُ المحكمةُ من المرحلةِ الثَّالثةِ:

قارنت دراسةُ KEYNOTE-189 من المرحلةِ الثَّالثةِ بين العلاجِ المُكوَّنَ من بيمبروليزوماب مع البيميتريكسيد والبلاتينات من جهةٍ والعلاجِ المُكوَّنَ من البيميتريكسيد والبلاتينات [63]. كانت البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لمجموعةِ (بيمبروليزوماب مع البيميتريكسيد والبلاتينات) ٨,٨ شهر، في حين كانت PFS في مجموعةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات ٤,٩ شهر وهي مقاربةٌ جدّاً لما أظهرتهُ دراستنا. علماً أنَّ بروتوكولَ العلاجِ المتَّبعِ في دراسةِ KEYNOTE-189 كانَ ٤ دوراتٍ مع الاستمرارِ في البيميتريكسيد كعلاجِ صيانةٍ حتَّى تطوُّرِ المرضِ [63].

أجرى Scagliotti وزملاؤهُ دراسةً عشوائيَّةً من المرحلةِ الثَّالثةِ متعدِّدةَ المراكزِ بهدفِ مقارنةِ الفعاليَّةِ والسَّلامةِ بين العلاجِ المُكوَّنَ من جيمسيتابين والسيسبلاتين والعلاجِ المُكوَّنَ من البيميتريكسيد والسيسبلاتين [5]. كانت البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) لمجموعةِ جيمسيتابين والسيسبلاتين ٥,١

شـهر، في حين كانت PFS في مجموعةِ البيميتريكسـيد والسـيسـبلاتين ٤,٨ شـهر وهي مقاربةٌ جدًّا لما أظهرتهُ دراسـتنا. وخلصـت تلكَ الدِّراسـةُ إلى أنَّهُ في حالاتِ سـرطانِ الرئةِ غيرِ صـغيرِ الخلايا النَّقيلي، يوفِّرُ نظامُ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين فعاليَّةً مُماثلةً لنظامِ جيمسيتابين مع السيسبلاتين [5].

كذلكَ تتوافقُ نتائجُ دراسـتنا مع ما أظهرتهُ دراسـاتُ الواقعِ السَّـريري (دراسـةُ المرحلةِ الثَّانيةِ) من مختلفِ أنحاءِ العالمِ:

كانت دراســةُ Kim وزملائهِ أوَّلَ دراســةٍ من المرحلةِ الثَّانيةِ للبيميتريكســيد مع الكاربوبلاتين في اليابان، والتي شـملت فقط NSCLC غيرِ الحُرشـفيّ النَّقيلي. حقَّقت هذهِ المشـاركةُ معدَّلَ اسـتجابةٍ موضـوعيَّةٍ ٥١%، ومعدَّلَ سـيطرةٍ على المرضِ (DCR) ٨٨%، وكان متوسِّـطُ البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) ٦,٣ شـهر. كان متوسِّـطُ PFS لدى المرضــى الذين لديهم EGFR غير طافر أو غير مُحدّد (٦,٣ شهر) قريباً من متوسِّطِ PFS لدى المرضى الذين لديهم EGFR طافر (٧,٩ شهر)، والذين تلقُّوا مثبطاتِ التيروزين كيناز لــ EGFR كعلاجٍ من الخطِّ الثَّاني. وبما يتوافقُ مع نتائجنا أشارت هذه النتائج إلى أنَّ البيميتريكسيد دواءٌ رئيسـيٌّ لعلاجِ NSCLC غيرِ الحرشـفيّ النَّقيلي، بغضِّ النَّظرِ عن حالةِ طفرةِ EGFR [87]. توافقت نتائجنا مع دراساتٍ أخرى من اليابان، مثلَ دراسـةِ Kawano وزملائهِ حيثُ ترافقَ نظامُ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين مع معدَّلِ استجابةٍ موضوعيَّةٍ ٤٤%، ومعدَّلِ سيطرةٍ على المرضِ ٧٨%، وبقيا خاليةٍ من تطوُّرِ الورمِ ٤,٣ شــهر [88]. ودراســةِ Kanzawa وزملائهِ حيثُ ترافقَ نظامُ البيميتريكســيد مع الكاربوبلاتين مع معدَّلِ اســتجابةٍ موضــوعيَّةٍ ٢٦%، ومعدَّلِ ســيطرةٍ على المرضِ ٨٥,٤%، وبقيا خاليةٍ من تطوُّرِ الورمِ ٤,٧ شهر [89].

في الدراســاتِ من البلدانِ الغربيَّةِ: أظهرت دراســةُ Belani وزملاؤهُ في الولاياتِ المتَّحدةِ أنَّ نظامَ البيميتريكسـيد مع السـيسـبلاتين يترافقُ مع معدَّلِ اسـتجابةٍ موضـوعيَّةٍ ٢٦,٣%، ومعدَّلِ سـيطرةٍ على المرضِ ٦٤,٩%، وبقيا خاليةٍ من تطوُّرِ الورمِ ٧,١ شــهر [90]. أفادت دراســةُ Schuette وزملاؤهُ في

ألمانيا أنَّ نظامَ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين يترافقُ مع معدَّلِ استجابةٍ موضوعيَّةٍ ٣٢,٣%، وبقيا خاليةٍ من تطوُّرِ الورمِ ٦ شـــهر، في حين أنَّ نظامَ البيميتريكســيد مع الكاربوبلاتين يترافقُ مع معدَّلِ اســتجابةٍ موضوعيَّةٍ ٢٠%، وبقيا خاليةٍ من تطوُّرِ الورمِ ٤,٧ شهر [71].

الجدول (١٩): مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ الفعاليَّةِ في بعض الدَّراسات العالمية

	دراستنا ٢٠٢٥	Kim وزملاؤهُ [87] ٢٠١٢	Belani وزملاؤهُ ٢٠١٤ [90]	Schuette وزملاؤهُ [71] ٢٠١٣
مكان الدراسة	سوريا	اليابان	الولايات المتحدة	ألمانيا
نوع الدراسة	دراسةٌ راجعةٌ وحيدةُ المركزِ	دراسةٌ عشوائيَّةٌ من المرحلةِ II	دراسةٌ عشوائيَّةٌ من من المرحلةِ II	دراسةٌ عشوائيَّةٌ من المرحلةِ II
حجم العينة	٩٤ مريض	٤٩ مريض	١٧٠ مريض	١٣٠ مريض
نوع البلاتين	سيسبلاتين وكاربوبلاتين	كاربوبلاتين	سيسبلاتين	سيسبلاتين أو كاربوبلاتين
حالة EGFR	طافر: ١٤,٩% غير طافر: ٤٣,٦% غير محدّد: ٤١,٥%	طافر: ٢٦,٥% غير طافر: ٦٣,٣% غير محدّد: ١٠,٢%		
ORR	٢٩,٨%	٥١%	٢٦,٣%	سيسبلاتين: ٣٢,٣% كاربوبلاتين: ٢٠%
DCR	٧٥,٥%	٨٨%	٦٤,٩%	
PFS	٤,٧ شهر	٦,٣ شهر	٧,١ شهر	سيسبلاتين: ٦ شهر كاربوبلاتين: ٤,٧ شهر
PFS لطفرة EGFR	٤,٨ شهر	٧,٩ شهر		
PFS بدون طفرة EGFR	٤,٧ شهر	٦,٣ شهر		

أكَّدت دراساتٌ أخرى على تفوُّقِ نظامِ البيميتريكسيد مع السيسبلاتين. أجرى Cortellini وزملاؤُهُ دراسةً راجعةً متعدِّدةَ المراكزِ في إيطاليا لمراجعةِ نتائجِ الحالاتِ الواقعيَّةِ لمرضى NSCLC غيرِ الحرشفيّ النَّقيلي ذوي EGFR غير طافر أو غير محدّد، والذين تلقُّوا نظاماً علاجيَّاً أوَّليَّاً من البيميتريكسيد والبلاتينات. بلغَ معدَّلُ الاستجابةِ الموضوعيَّةِ (ORR) ٤٩%، ومتوسِّطُ البقيا الخاليةِ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) ٧ أشهرٍ. أكَّدت البياناتُ فعاليَّةً أكبرَ للأنظمةِ العلاجيَّةِ القائمةِ على السيسبلاتين مقارنةً بالأنظمةِ القائمةِ على الكاربوبلاتين، مع ORR أعلى (٥٣,٧% مقابل ٣٨,٧%) وPFS أطول (٧ شهر مقابل ٦ شهر) [16].

كانَ ملفُّ السَّلامةِ لنظامِ البيميتريكسيد مع البلاتينات في الدِّراسةِ الحاليَّةِ متوافقاً مع الأحداثِ السَّلبيَّةِ المُبلَغِ عنها في الدِّراساتِ العالميَّةِ (الجدول ٢٠). عانى ٩٠,٤% من المرضى (٨٥ مريض) من أثرٍ جانبيٍّ واحدٍ على الأقل من أيِّ درجةٍ، في حين عانى ١٧,١% من المرضى (١٦ مريض) من أثرٍ جانبيٍّ من الدَّرجةِ الثَّالثةِ أو الرَّابعةِ. كانت أكثرُ الآثارِ الجانبيَّةِ الدَّمويَّةِ شيوعاً هي نقصُ العدلاتِ (١٤,٧%) وفقرُ الدَّمِ (٥,٣%) ونقصُ الصُّفيحاتِ (٤,٣%). أمَّا أكثرُ الآثارِ الجانبيَّةِ غيرِ الدَّمويَّةِ شيوعاً فكانت الغثيانُ (٧%) والإقياءُ (٧%) ونقصُ الشَّهيَّةِ (٤,٣%) والإمساكُ (٣,٢%) والتَّعبُ (٣,٢%).

لجدول (٢٠): مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ السَّلامة في بعض الدَّراسات العالمية

	دراستنا ٢٠٢٥	Kim وزملاؤهُ ٢٠١٢ [87]	Belani وزملاؤهُ ٢٠١٤ [90]	Schuette وزملاؤهُ ٢٠١٣ [71]
مكان الدراسة	سوريا	اليابان	الولايات المتحدة	ألمانيا
نوع الدراسة	دراسةٌ حشديَّةٌ راجعةٌ وحيدةُ المركزِ	دراسةٌ عشوائيَّةٌ من المرحلةِ II	دراسةٌ عشوائيَّةٌ من المرحلةِ II	دراسةٌ عشوائيَّةٌ من المرحلةِ II
حجم العينة	٩٤ مريض	٤٩ مريض	١٧٠ مريض	١٣٠ مريض
نوع البلاتين	سيسبلاتين أو كاربوبلاتين	كاربوبلاتين	سيسبلاتين	سيسبلاتين أو كاربوبلاتين
نسبة السمية من الدرجة ٣ وما فوق	١٧,١%			
الآثار الجانبية الدموية	نقص عدلات: ١٤,٧% فقر دم: ٥,٣% نقص صفيحات: ٤,٣%	نقص عدلات: ٣٣% فقر دم: ٣١% نقص صفيحات: ١٨%	فقر دم: ١١% نقص عدلات: ٩%	مع سيسبلاتين: نقص عدلات: ١٦,٩% فقر دم: ٧,٧% نقص صفيحات: ٣,١% مع كاربوبلاتين: نقص عدلات: ٢٦,٢% فقر دم: ١٠,٨% نقص صفيحات: ١٦,٩%
الآثار الجانبية غير الدموية	غثيان: ٧% إقياء: ٧% نقص شهية: ٤,٣% إمساك: ٣,٢% تعب: ٣,٢%	نقص شهية: ٤% تعب: ٢% طفح جلدي: ٢% التهاب رئة: ٢%	تعب: ١٦% غثيان: ٧% ضيف نفس: ٥% إقياء: ٤% نقص شهية: ٤%	مع سيسبلاتين: غثيان: ٤,٦% إقياء: ٣,١% تعب: ٣,١% نقص شهية: ١,٥% مع كاربوبلاتين: غثيان: ٧,٧% تعب: ٣,١% نقص شهية: ٣,١% إنتان بولي: ٣,١% إقياء: ١,٥%

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

٤-١-الخُلاصةُ:

أظهرَ نظامُ البيميتريكسيد والبلاتينات فعاليَّةً علاجيَّةً في مرضى NSCLC غيرِ الحُرشفيّ النَّقيلي السُّوريين ومُشابهةً للدِّراساتِ العالميَّةِ، حيثُ حقَّقَ معدَّلَ استجابةٍ موضوعيَّةٍ ٢٩,٨%، ومعدَّلَ سيطرةٍ على المرضِ ٧٥,٥%، وبقيا خاليةٍ من تطوُّرِ الورمِ ٤,٧ شهر.

كانت البقيا الخاليةُ من تطوُّرِ الورمِ (PFS) متشابهةً بين المرضى مع EGFR طافر (٤,٨ شهر) والمرضى مع EGFR غير طافر أو الذين لم تحدَّد لديهم الطَّفرةِ (٤,٧ شهر).

أظهرَ ملفُّ السَّلامةِ نتائجَ جيِّدةً ومتوافقةً مع ما أبلغت عنهُ الدِّراساتُ حولَ العالمِ دونَ أي نتائجٍ جديدةٍ أو غيرِ مُتوقَّعةٍ، ممَّا يُؤكِّدُ أنَّ نظامَ البيميتريكسيد والبلاتينات آمنٌ كخطٍ أوَّلٍ للمرضى السوريين المُصابين بسرطانِ الرئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا (السَّرطان الغدّي) النَّقيلي.

٤-٢-المُحدِّداتُ:

لهذهِ الدِّراسةِ عددٌ من القيودِ:

١- الطَّبيعةُ الرَّاجعةُ للدِّراسةِ:

- قد يؤدّي الاعتمادُ على السِّجلَّاتِ الطبيَّةِ إلى نقصٍ أو عدمِ اكتمالِ بعضِ البيانات (مثلَ التَّفاصيلِ الدَّقيقةِ للجُرعاتِ، أو نوع البلاتين المُستخدمِ، أو التَّقييمِ المُنتظَمِ للآثارِ الجانبيَّةِ).
- تحيُّزُ الاختيارِ: قد تكونُ الحالاتُ المُسجلَّةُ تُمثِّلَ مرضى بأوضاع صحيَّةٍ أفضل.

٢- عيِّنةٌ محدودةٌ من مركزٍ واحدٍ:

- حجمُ العينةِ (٩٤ مريضاً) قد لا يكون كافياً لتعميم النتائج على جميع مرضى NSCLC النقيلي في سوريا.
- قد تجعلُ الاختلافاتُ في المُمارساتِ العلاجيَّةِ بين المستشفيات النَّتائجَ غيرَ قابلةٍ للتَّطبيقِ في مراكزٍ أخرى.

٣- القيود في تقييم النتائج طويلة الأمد:

- لم تُقيَّم البقيا الكلية (OS) بسببِ قصرِ فترةِ المتابعةِ (بداية ٢٠٢٢–نهاية ٢٠٢٢)، ممَّا يحدُّ من فهمِ التَّأثيرِ الشَّاملِ للعلاجِ.

٣-٤-التَّوصيات:

تقترحُ نتائجُ هذهِ الدِّراسةِ ما يلي:

١- **تعزيزُ الدِّراساتِ المُستقبليَّةِ بتصميمٍ أقوى:** إجراءُ دراساتٍ تقدميَّةٍ (prospective) متعدِّدةِ المراكزِ في سوريا لزيادةِ حجمِ العينةِ وتحسينِ تمثيلِ المرضى وتضمينُ مجموعاتٍ مقارنةٍ.

٢- **إطالة مدة المُتابعةِ لتقييمُ النَّتائجِ طويلةِ الأمدِ:** لتقييم البقيا الكلية والتأثيرات على المدى البعيد.

٣- توثيقُ جودةِ الحياةِ للمرضى باستخدام استبيانات معيارية (مثل EORTC QLQ-C30) لتقييم الفوائد السريرية بشكل أشمل.

٤- اعتمادُ مشاركةِ البيميتريكسِيد مع البلاتينات كعلاجٍ كيميائيٍّ بالخَطِّ الأوَّلِ لسرطانِ الرئةِ غَيرِ صَغِيرِ الخَلايا غَيرِ الحُرشُفِيِّ النَّقيلِيِّ، وذَلِكَ لفَعاليَّتِهِ العِلاجِيّةِ وسَلامَتِهِ من حَيثِ الآثَارِ الجَانِبيِّةِ.

٥- إجراءُ تحاليلِ الطفراتِ الشّائعةِ لكلِّ المرضى النّقيليّين، وذلك لاستخدامِ العلاجاتِ المناسبةِ

٦- إمكانيّةُ تطبيقِ سيطرةٍ موضعيّةٍ للورمِ البدئيِّ والنّقائلِ بحالِ الاستجابةِ الجيّدةِ للعلاجِ الجهازيِّ.

المراجع:

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024; 74(3): 229-263.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025; 75(1): 10-45.
3. Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Kołaciński R, Romanowicz H. Lung Cancer-Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature). Int J Mol Sci. 2025; 26(5): 2049.
4. Šutić M, Vukić A, Baranašić J, Försti A, Džubur F, Samaržija M, et al. Diagnostic, Predictive, and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Management. J Pers Med. 2021; 11(11): 1102.
5. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008; 26(21): 3543-3551. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
6. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2012; 7(5): e37229.
7. Xiao HQ, Tian RH, Zhang ZH, Du KQ, Ni YM. Efficacy of pemetrexed plus platinum doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced nonsquamous non-small-cell-lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther. 2016; 9: 1471-1476.
8. Salim EI, Moore MA, Al-Lawati JA, Al-Sayyad J, Bazawir A, Bener A, et al. Cancer epidemiology and control in the arab world - past, present and future. Asian Pac J Cancer Prev. 2009; 10(1): 3-16.
9. Global Cancer Observatory. (2022). Syria cancer profile. World Health Organization.
10. Tfayli AH, El-Halabi LN, Khuri FR. Global disparities in cancer care: Bridging the gap in affordability and access to medications between high and low-income countries. Cancer. 2025; 131(1): e35590.
11. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5(6): 649-655.
12. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. Actas Dermosifiliogr. 2021; 112 (1): 90-92.

13. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. Eur J Cancer. 2016; 62: 132-137.
14. Tafenzi HA, Choulli F, Haag EK, Baladi A, Essaadi I, Belbaraka R. Real world results of locally advanced and metastatic lung cancer patients treated with platinum doublet chemotherapy in first line: Moroccan cohort. Transl Oncol. 2024; 47: 102015. doi: 10.1016/j.tranon.2024.102015.
15. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol. 2021; 32(7): 881-895. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.008.
16. Cortellini A, Gambale E, Cannita K, Brocco D, Parisi A, Napoleoni L, et al. Multicentric retrospective analysis of platinum-pemetrexed regimens as first-line therapy in non-squamous non-small cell lung cancer patients: A "snapshot" from clinical practice. Thorac Cancer. 2018; 9(2): 241-252. doi:10.1111/1759-7714.12570.
17. Zhang X, Lu J, Xu J, Li H, Wang J, Qin Y, et al. Pemetrexed plus platinum or gemcitabine plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: final survival analysis from a multicentre randomized phase II trial in the East Asia region and a meta-analysis. Respirology. 2013; 18(1): 131-9. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02248.x.
18. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. Ann Glob Health. 2019; 85(1): 8.
19. Ji X, Chen J, Ye J, Xu S, Lin B, Hou K. Epidemiological Analysis of Global and Regional Lung Cancer Mortality: Based on 30-Year Data Analysis of Global Burden Disease Database. Healthcare (Basel). 2023; 11(22): 2920.
20. Flor LS, Anderson JA, Ahmad N, Aravkin A, Carr S, Dai X, et al. Health effects associated with exposure to secondhand smoke: a Burden of Proof study. Nat Med. 2024; 30(1): 149-167.
21. Shankar A, Dubey A, Saini D, Singh M, Prasad CP, Roy S, et al. Environmental and occupational determinants of lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2019; 8(1):31-49.
22. Thangavel P, Park D, Lee YC. Recent Insights into Particulate Matter (PM2.5)-Mediated Toxicity in Humans: An Overview. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(12): 7511.
23. Lee JY, Bhandare RR, Boddu SHS, Shaik AB, Saktivel LP, Gupta G, et al. Molecular mechanisms underlying the regulation of tumour suppressor genes in lung cancer. Biomed Pharmacother. 2024; 173: 116275.
24. Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. Nat Rev Cancer. 2014; 14(8): 535-546.
25. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. Clin Chest Med. 2011; 32(4): 605-644.
26. Garg P, Singhal S, Kulkarni P, Horne D, Malhotra J, Salgia R, Singhal SS. Advances in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Insights and Future Directions. J Clin Med. 2024; 13(14): 4189.

27. Grodzka A, Knopik-Skrocka A, Kowalska K, Kurzawa P, Krzyzaniak M, Stencel K, et al. Molecular alterations of driver genes in non-small cell lung cancer: from diagnostics to targeted therapy. EXCLI J. 2023; 22: 415-432.
28. Min HY, Lee HY. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. Exp Mol Med. 2022; 54(10): 1670-1694.
29. Jung CY. Biopsy and mutation detection strategies in non-small cell lung cancer. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2013; 75(5): 181-187.
30. Araghi M, Mannani R, Heidarnejad Maleki A, Hamidi A, Rostami S, Safa SH, et al. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. Cancer Cell Int. 2023; 23(1): 162.
31. Mitchell CL, Zhang AL, Bruno DS, Almeida FA. NSCLC in the Era of Targeted and Immunotherapy: What Every Pulmonologist Must Know. Diagnostics (Basel). 2023; 13(6): 1117.
32. Rivera-Concepcion J, Uprety D, Adjei AA. Challenges in the Use of Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Res Treat. 2022; 54(2): 315-329.
33. Ashrafi A, Akter Z, Modareszadeh P, Modareszadeh P, Berisha E, Alemi PS, et al. Current Landscape of Therapeutic Resistance in Lung Cancer and Promising Strategies to Overcome Resistance. Cancers (Basel). 2022; 14(19): 4562.
34. Larsen JE, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. Clin Chest Med. 2011; 32(4): 703-740.
35. Xu J, Tian L, Qi W, Lv Q, Wang T. Advancements in NSCLC: From Pathophysiological Insights to Targeted Treatments. Am J Clin Oncol. 2024; 47(6): 291-303.
36. Barnes JL, Zubair M, John K, Poirier MC, Martin FL. Carcinogens and DNA damage. Biochem Soc Trans. 2018; 46(5): 1213-1224.
37. Kay J, Thadhani E, Samson L, Engelward B. Inflammation-induced DNA damage, mutations and cancer. DNA Repair (Amst). 2019; 83: 102673.
38. Neophytou CM, Panagi M, Stylianopoulos T, Papageorgis P. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. Cancers (Basel). 2021; 13(9): 2053.
39. Suster DI, Mino-Kenudson M. Molecular Pathology of Primary Non-small Cell Lung Cancer. Arch Med Res. 2020; 51(8): 784-798.
40. Friedlaender A, Perol M, Banna GL, Parikh K, Addeo A. Oncogenic alterations in advanced NSCLC: a molecular super-highway. Biomark Res. 2024; 12(1): 24.
41. Guo Q, Liu L, Chen Z, Fan Y, Zhou Y, Yuan Z, et al. Current treatments for non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2022; 12: 945102.
42. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Oncogene. 2009; 28 (1): 24-31.
43. Shackelford RE, Vora M, Mayhall K, Cotelingam J. ALK-rearrangements and testing methods in non-small cell lung cancer: a review. Genes Cancer. 2014; 5(1-2):1-14.
44. Santarpia M, Ciappina G, Spagnolo CC, Squeri A, Passalacqua MI, Aguilar A, et al. Targeted therapies for KRAS-mutant non-small cell lung cancer: from preclinical studies to clinical development-a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2023; 12(2): 346-368.

45. D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R, Bagby S, Bortoletti C, Traversini M, et al. Focus on ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Crizotinib, Resistance Mechanisms and the Newer Generation of Targeted Therapies. Cancers (Basel). 2020; 12(11): 3293.
46. Delcuve GP, Khan DH, Davie JR. Roles of histone deacetylases in epigenetic regulation: emerging paradigms from studies with inhibitors. Clin Epigenetics. 2012; 4(1):5.
47. Li B, Jin J, Guo D, Tao Z, Hu X. Immune Checkpoint Inhibitors Combined with Targeted Therapy: The Recent Advances and Future Potentials. Cancers (Basel). 2023; 15(10): 2858.
48. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5): 93-120.
49. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. Curr Radiopharm. 2020; 13(3): 238-242.
50. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5): 121-141.
51. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152(1): 225-230.
52. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5): 211-250.
53. Detterbeck FC, Woodard GA, Bader AS, Dacic S, Grant MJ, Park HS, et al. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer. Chest. 2024; 166(4): 882-895.
54. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. Int J Mol Sci. 2021; 22(16): 8661.
55. Palmero R, Vilariño N, Navarro-Martín A, Nadal E. Induction treatment in patients with stage III non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2021; 10(1): 539-554.
56. Cai H, Wang Y, Qin D, Cui Y, Zhang H. Advanced surgical technologies for lung cancer treatment: Current status and perspectives. Eng. Regen. 2023; 4(1): 55-67.
57. Liu Y, Shan L, Shen J, Liu L, Wang J, He J, et al. Choice of surgical procedure - lobectomy, segmentectomy, or wedge resection - for patients with stage T1-2N0M0 small cell lung cancer: A population-based study. Thorac Cancer. 2019; 10(4): 593-600.
58. Nagasaka M, Gadgeel SM. Role of chemotherapy and targeted therapy in early-stage non-small cell lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2018; 18(1): 63-70.
59. Olmetto E, Perna M, Cerbai C, Aquilano M, Banini M, Mariotti M, et al. A narrative review of postoperative adjuvant radiotherapy for non-small cell lung cancer. Mediastinum. 2022; 6:4.

60. Petrella F, Rizzo S, Attili I, Passaro A, Zilli T, Martucci F, et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Treatment Options. Curr Oncol. 2023; 30(3): 3160-3175.
61. Socinski MA, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, et al. Durvalumab After Concurrent Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer (PACIFIC). Clin Lung Cancer. 2021; 22(6): 549-561.
62. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol. 2022; 29(3): 1828-1839.
63. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018; 378(22): 2078-2092.
64. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okołów M, Dzięgiel P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. Cancers (Basel). 2021;13(18): 4705.
65. Gálffy G, Morócz É, Korompay R, Hécz R, Bujdosó R, Puskás R, et al. Targeted therapeutic options in early and metastatic NSCLC-overview. Pathol Oncol Res. 2024; 30: 1611715.
66. Qiao M, Jiang T, Liu X, Mao S, Zhou F, Li X, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in EGFR-Mutated NSCLC: Dusk or Dawn? J Thorac Oncol. 2021; 16(8): 1267-1288.
67. Parvaresh H, Roozitalab G, Golandam F, Behzadi P, Jabbarzadeh Kaboli P. Unraveling the Potential of ALK-Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer: Comprehensive Insights and Future Directions. Biomedicines. 2024; 12(2): 297.
68. Tomasini P, Barlesi F, Mascaux C, Greillier L. Pemetrexed for advanced stage nonsquamous non-small cell lung cancer: latest evidence about its extended use and outcomes. Ther Adv Med Oncol. 2016; 8(3): 198-208.
69. Mita AC, Hammond LA, Bonate PL, Weiss G, McCreery H, Syed S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of tasidotin hydrochloride (ILX651), a third-generation dolastatin-15 analogue, administered weekly for 3 weeks every 28 days in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2006; 12(17): 5207-5215.
70. Zinner RG, Novello S, Peng G, Herbst R, Obasaju C, Scagliotti G. Comparison of patient outcomes according to histology among pemetrexed-treated patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer in two phase II trials. Clin Lung Cancer. 2010; 11(2): 126-131.
71. Schuette WH, Gröschel A, Sebastian M, Andreas S, Müller T, Schneller F, et al. A randomized phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin or carboplatin as first-line therapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2013; 14(3): 215-223.
72. Spigel DR, Hainsworth JD, Shipley DL, Ervin TJ, Kohler PC, Lubiner ET, et al. A randomized phase II trial of pemetrexed/gemcitabine/bevacizumab or pemetrexed/carboplatin/bevacizumab in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2012; 7(1): 196-202.
73. Treat J, Scagliotti GV, Peng G, Monberg MJ, Obasaju CK, Socinski MA. Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced

non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials. Lung Cancer. 2012; 76(2): 222-227.

74. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, Fischer JR, von Pawel J, Provencio M, et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015; 16(3): 328-337.
75. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012; 13(3): 247-255.
76. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C, et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. Ann Oncol. 2014; 25(5): 1044-1052.
77. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013; 31(34): 4349-4357.
78. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004; 22(9): 1589-1597.
79. Cullen MH, Zatloukal P, Sörenson S, Novello S, Fischer JR, Joy AA, et al. A randomized phase III trial comparing standard and high-dose pemetrexed as second-line treatment in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2008; 19(5): 939-945.
80. Ardizzoni A, Tiseo M, Boni L, Vincent AD, Passalacqua R, Buti S, et al. Pemetrexed versus pemetrexed and carboplatin as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the GOIRC 02-2006 randomized phase II study and pooled analysis with the NVALT7 trial. J Clin Oncol. 2012; 30(36): 4501-4507.
81. Waller CF, Vynnychenko I, Bondarenko I, Shparyk Y, Hodge JP, Freeman A, et al. An open-label, multicenter, randomized phase Ib/II study of eribulin mesylate administered in combination with pemetrexed versus pemetrexed alone as second-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2015; 16(2): 92-99.
82. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, Amundsen T, Brunsvig PF, Hjelde HH, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009; 27(19): 3217-3224.
83. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, Peterson P, Moore P, Berry DA, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. J Thorac Oncol. 2007; 2(5): 397-401.

84. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR, Ribeiro Rde A, Beato CA, do Nascimento YN, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. J Clin Oncol. 2013; 31(23): 2849-2853.
85. Schmid-Bindert G, Gebbia V, Mayer F, Arriola E, Márquez-Medina D, Syrigos K, et al. Phase II study of pemetrexed and cisplatin plus cetuximab followed by pemetrexed and cetuximab maintenance therapy in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2013; 81(3): 428-434.
86. Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022; 40(6): 586-597.
87. Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, Hirano K, Tomii K, Masago K, et al. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902. Cancer Chemother Pharmacol. 2012; 70(2): 271-276.
88. Kawano Y, Ohyanagi F, Yanagitani N, Kudo K, Horiike A, Tanimoto A, et al. Pemetrexed and cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer in Japanese patients: phase II study. Anticancer Res. 2013; 33(8): 3327-3333.
89. Kanazawa K, Yokouchi H, Wang X, Ishida T, Fujita Y, Fujiuchi S, et al. Phase II trial of carboplatin and pemetrexed as first-line chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer, and correlation between the efficacy/toxicity and genetic polymorphisms associated with pemetrexed metabolism: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0902. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 74(6): 1149-1157.
90. Belani CP, Yamamoto N, Bondarenko IM, Poltoratskiy A, Novello S, Tang J, et al. Randomized phase II study of pemetrexed/cisplatin with or without axitinib for non-squamous non-small-cell lung cancer. BMC Cancer. 2014; 14: 290.

الملاحق

المُلحق رقم (١): موافقةُ إدارةِ المستشفى:

السَّيدُ مديرُ مستشفى البيروني الجامعي المُحترَم:

تحيَّةً طيِّبةً وبعدْ

نحنُ بصددِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ عن فعاليَّةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أوَّلٍ لسرطانِ الرِّئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا النَّقيلي.

نأملُ منكم الموافقةَ والتَّصريحَ بدراسةِ المَلفَّاتِ الطبيَّةِ للمرضى للوصولِ إلى توصياتٍ مفيدةٍ بهذا المجالِ، مع تعهُّدنا بعدمِ نشرِ أيِّ بياناتٍ ذاتِ طابعٍ شخصيٍّ بالنِّسبةِ للمرضى، وتعهُّدنا بالحفاظِ على كلِّ المُستنداتِ والصُّورِ والوثائقِ التي ستُوضَعُ بين أيدينا، وإعادَتِها إلى مكانها الصَّحيحِ كاملةً غيرَ منقوصةٍ، بالتَّعاونِ مع الموظَّفين المُسؤولين عن ذلكَ، على أن تتمَّ الدِّراسةُ والاطِّلاعُ ضمنَ المستشفى نفسها.

وفي حالِ الموافقةِ سيكونُ بإمكاننا دراسةُ حالاتِ المرضى ضمنَ الأرشيفِ ومقارنَتُها بالدِّراساتِ العالميَّةِ، ممَّا سيساعد في الوصولِ إلى توصياتٍ قد تلعبَ دوراً في تطويرِ آليَّةِ العملِ ضمنَ المستشفى.

ولكم جزيل الشُّكر.

اسم المشرف: الأستاذ الدُّكتور آصف ديوب
التوقيع: .....

اسم الباحث: رودي نظام انطونيوس
التوقيع: .....

الملحق رقم (٢): استمارةُ البحث:

تقييمُ فعاليَّةِ البيميتريكسيد مع البلاتينات كخطٍّ علاجيٍّ أوَّلٍ لسرطانِ الرِّئةِ غيرِ صغيرِ الخلايا النَّقيلي

د. رودي انطونيوس

الاسم:	العمر:	المهنة:
الجنس:	رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:
التدخين:		
الكحول:		
حالةُ الأداءِ ECOG:		
خصائصُ NSCLC النَّقيلي		
عددُ النقائل:		
موقعُ النقائل:		
طفرةُ EGFR		
خصائصُ العلاج		
نوعُ البلاتين: عدد الدَّورات العلاجية:		
أفضل استجابة شعاعية أثناء المتابعة		
استجابة تامَّة: استجابة جزئية: مرض مستقر:	ترقي المرض: ORR: DCR:	
نتائجُ البقيا		
تطوُّر المرض بعد بدءِ العلاجِ وتاريخهُ: الوفاةُ بعدَ بدءِ العلاجِ وتاريخها: PFS عندَ ١٨ أسبوع: PFS:		
الآثار الجانبية وشدَّتها:		

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background: Doublet platinum-chemotherapy is still an option for patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who are not eligible for immune checkpoint inhibitors.

Aim: This study aims to evaluate the real-world efficacy and safety of the combination of pemetrexed and platinum agents as a first-line chemotherapy in metastatic non-squamous NSCLC.

Materials and methods: This retrospective cohort study was conducted at Al-Bairuni University Hospital between April 2024 and April 2025. Patients diagnosed with metastatic non-squamous NSCLC and treated with pemetrexed and platinum agents as a first- line therapy between January 2022 and December 2022were enrolled. The treatment protocol consisted of pemetrexed (500 mg/m2) plus cisplatin (75-100 mg/m2) or carboplatin (area under the curve 5) day 1 every 3 weeks (maximum, 6 cycles). Progression-free survival (PFS) was the primary objective and secondary objective was safety.

Results: A total of 94 were analyzed (males 81.9%, adenocarcinoma 100%). The overall response rate (ORR) was 29.8%. Median progression free survival (PFS) time was 4.7 months (95 % confidence interval: 3.9–5.8 months) and 18 weeks PFS was 35.1%. Epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations were detected in 14 patients (14.9%). Median PFS for patients with and without EGFR mutation were 4.8 months (95 % confidence interval: 4–6.1 months) and 4.7 months (95 % confidence interval: 3.9–6 months), respectively.

Eighty-five patients (90.4%) had at least one adverse event. Grade 3/4 treatment related adverse events was reported in 17.1% of the patients. Drug-related grade 3/4 toxicities included neutropenia (14.7%), anemia (5.3%), thrombocytopenia (4.3%), nausea (7.4%), and vomiting (7.4%).

Conclusion: The combination of pemetrexed and platinum was effective and safe in Syrian patients with metastatic adenocarcinoma. We did not observe obvious differences in the efficacy of pemetrexed/platinum between patients with EGFR mutation and those with wild-type genotype.

Keywords: pemetrexed, platinum, metastatic NSCLC, adenocarcinoma, efficacy, progression‐ free survival, safety

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Internal Medicine Department

Evaluation of Effectiveness of Pemetrexed with Platinum as a First Line Treatment for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in Oncology

Graduate student preparation

Rodi Nizam Antonios

Supervisor

Prof. Dr. Assef Dayyoub

2025- 1446