جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأورام

دراسة وبائية لأورام الرئة

خبرة مشفى البيروني الجامعي

دراسة مستقبلية 2008-2009

Prospective study on the epidemiology

Of lung cancer

The experience of Al- Bairouni University

Hospital

بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا في المعالجة الكيماوية للأورام

اعداد :

الدكتور فادي محمد ممدوح الحفار

برئاسة و اشراف :

الأستاذة الدكتورة سهام سليمان

ملخص البحث العلمي

هدف الدراسة :

دراسة واقع سرطان الرئة القصبي في مشفى البيروني الجامعي بما يعكس واقع سرطان الرئة في سورية حيث يمثل مشفى البيروني الجامعي أكبر مركز لعلاج الأورام في سوريا .

المرضى وطريقة الدراسة :

دراسة مستقبلية لكل مرضى سرطان الرئة القصبي المراجعين لمشفى البيروني ابتداء من شهر تشرين الثاني 2008 وحتى نهاية تشرين الأول 2009 . شملت الدراسة 801 مريضا تم استجوابهم سريريا مع اجراء كافة الدراسات النسيجية و الشعاعية و ذلك للتحديد الدقيق للنمط النسيجي و المرحلة السريرية للورم .

النتائج :

شكل سرطان الرئة ثاني أشيع سبب للسرطان عند الرجال المراجعين لمشفى البيروني خلال العام 2009 بنسبة 13,7% ، بينما شكل سادس أشيع سبب للسرطان عند النساء (3%) .

عند نسبة عدد المرضى المراجعين لعدد السكان في المناطق المختلفة لوحظ أن معدل الحدوث لكل 100000نسمة كان الاعلى في المنطقة الجنوبية(6,63) يتلوها المنطقة الشرقية (5,54) .

جرى تقدير معدل الحدوث لسرطان الرئة في سوريا 13,1 لكل 100000نسمة ، و معدل الحدوث المصحح للعمر ب 15,5 لكل 100000نسمة .

بالنسبة للتوزع العمري فان الوسيط لأعمار الإصابة هو 51-60 سنة و بدون فروق بين الجنسين ، 46% من الاصابات فوق ال60سنة و ثلث الحالات بين 51-70 سنة .

بلغت نسبة المدخنين 90% من مرضى سرطان الرئة (95% عند الرجال و أقل من 50% من النساء) .

من حيث النمط النسيجي : الأدينوكارسينوما (32,83%) ، شائك الخلايا (36,45%) ، صغير الخلايا (20,1%) ، كبير الخلايا (6%) ، الكارسينوئيد (1,5%) ، النمط القصبي السنخي (1%) .

بلغت نسبة غير المدخنين حوالي 10% من المرضى ، بلغت نسبة غير المدخنين من النساء 70% من مجموع غير المدخنين بينما بلغت نسبتهن من المدخنين حوالي 7,5% ($P < 0,001$) . بالنسبة للنمط النسيجي كان الأدينوكارسينوما هو أشيع الأنماط لغير المدخنين من الجنسين بنسبة 73,75% ($P < 0,001$) ، بينما بلغت 28,29% فقط لدى المدخنين .

تمت دراسة الأعراض السريرية المرافقة لظهور سرطان الرئة ، يلاحظ أن ثلث المرضى تم تشخيصهم بين 1-3 أشهر من ظهور الأعراض ، بينما تأخر التشخيص حتى السنة أحيانا عند 10,86% من المرضى .الأعراض الموضعية لنمو الورم و الأعراض العامة هي الأكثر تواترا ، أيضا يلاحظ أن 9,73% من المرضى تم اكتشافهم مصادفة.

يتوزع المرضى حسب التصنيف المرحلي السادس : Stage I %0,62 ، Stage II %6,11 ، Stage IIIA %26,72 ، Stage IIIB %38,73 ، Stage IV . بينما ، يتوزع المرضى حسب التصنيف المرحلي السابع : Stage I %0,7 ، Stage II %6,86 ، Stage IIIA %18,23 ، Stage IIIB %14,35 ، Stage IV %58,3 .

توزعت النقائل الورمية على النحو الآتي : 46,04% نقائل عظمية ، 30,93% نقائل دماغية ، 25,11% نقائل رئوية ، 13,02% نقائل كبدية ، 4,88% نقائل كظرية ، 3,48% فص آخر بنفس الرئة ، 7,94% نقائل متعددة .

ABSTRACT

Purpose :

Since AL-BEIROUNI UNIVERSITY HOSPITAL is the largest tertiary center for cancer treatment in Syria , lung cancer characteristics studied in the patients of the hospital epitomize lung cancer characteristics of the Syrian population .

The study focuses on the clinical , pathological and some statistical aspects of lung cancer .

Patients and methods :

We analyzed 801 patients who presented from November 2008 to November 2009 .

Patients were clinically interviewed and all pathological and radiological studies , which are needed to define pathologic type and the stage of the disease , were conducted .

Results :

Lung cancer is the second most common cancer in men (13,7 % of all male cancer patients) and the sixth most common cancer in women (3% of all female cancer patients) .

However, by adjusting the number of lung cancer patients in each area to its local population , it is the southern area that hold the larger number of cases per 100000 population (6,63 per 100000) followed by the eastern area (5,54 per 100000) .

The incidence rate was estimated to be 13,1 per 100000 and the age-adjusted incidence rate 15,5 per 100000 .Age median is 51- 60 years in both sexes , 46% of patients were over 60 years old and 1 in 3 patients between 51-70 years old .Smokers represent 90% of patients (95% of men and 50% of women) .

The distribution of pathologic subtypes was as follows : Adenocarcinoma (32,83%) , Squamous cell carcinoma (36,45%), small cell carcinoma (20,1%), large cell carcinoma (6%), carcinoid (1,5%) and bronchoalveolar (1%).

Non-smoking lung cancer patients were studied as a separate group . They represented 10% of the entire sample . Female represented 70% of non-smoking patients and 7,5% of the smoking patients ($p < 0,001$) . Adenocarcinoma was the most common subtype amongst non-smokers (73,75% , $p < 0,001$) but only 28,29% amongst smokers .

About 33% of patients were diagnosed 1-3 months after clinical manifestations had commenced and only 10,86% of lung cancer diagnoses delayed for more . The most prevalent clinical manifestations were due to local growth of the tumor and the general non- specific symptoms .

According to the lung cancer 6th edition staging system the distribution was as follows : Stage I (0,62%), stage II (6,11%), stage IIIa (18,23%), stage IIIb (14,35%) and stage IV (38,73%). Secondly according to the lung cancer 7th edition staging system and the

distribution was as follows : stage I (0,7%), stage II(6,86%), stage IIIA (18,23%) , stage IIIB (14,35%) and stage IV (58,3%).

Finally , the most frequent metastatic sites were bone metastases (46,04%), brain metastases (30,93%), contralateral lung metastases (25,11%), liver metastases (13,02%), adrenal metastases (4,88%), ipsilateral lung metastases (3,48%) and multiple metastases (7,94 %) .

فهرس البحث العلمي

العنوان	رقم الصفحة
المقدمة	1
الدراسة النظرية	2
الفصل الأول : الوبائيات و الحدوث :	2
1. نظرة عامة	2
2. معدل حدوث سرطان الرئة القصبي حسب الجنس و المناطق الجغرافية	4
3. معدل الوقوع حسب العمر	5
4. توزع معدل الوقوع حسب المناطق الوبائية	5
5. واقع سرطان الرئة في بعض الدول العربية :	6
1) دول مجلس التعاون الخليجي	6
2) الأردن	8
3) لبنان	8
6. واقع سرطان الرئة في سورية حسب موقع منظمة الصحة العالمية :	9
أولا : لمحة عامة .	9
ثانيا : السرطانات الأكثر شيوعا في سورية	9
ثالثا : سرطان الرئة	10
الفصل الثاني : عوامل الخطر:	11
أولا : التدخين	12
ثانيا : التدخين السلبي	12
ثالثا : تلوث الهواء	12
رابعا: التعرض للرادون	12
خامسا: المسرطنات المهنية :	12
1. الأسبستوس	12
2. الزرنيخ	12
3. مواد أخرى	13
سادسا : التغذية	13
سابعا : أمراض الرئة المزمنة :	14
1. السل	14
2. الداء الرئوي الساد	14
3. التليف الرئوي الناتج عن التعرض المهني للسليكا	14
ثامنا : دور الوراثة	14

العنوان	رقم الصفحة
الفصل الثالث : لمحة عن بيولوجيا سرطان الرئة و أهميتها السريرية :	15
مقدمة	15
لمحة عامة	15
الأهمية السريرية لبعض التغيرات الجينية في بيولوجيا سرطان الرئة :	16
• K-RAS	16
• مستقبلات التيروزين كيناز :	
مستقبلات عامل النمو البشري EGFR :	16
Erb1/Her1	16
	16
الفصل الرابع : التصنيف النسيجي لسرطان الرئة:	18
أولا : التصنيف النسيجي للأورام الظهارية للرئة حسب منظمة الصحة العالمية.	18
ثانيا : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة في عدة دراسات .	19
ثالثا : علاقة النمط النسيجي بالتغيرات الجزيئية للخلايا السرطانية .	20
رابعا : أهم الأنماط النسيجية :	20
1. تنشؤات الطرق التنفسية المركزية :	20
ا) السرطان صغير الخلايا	20
ب) الكارسينوئيد	20
ج)السرطان شائك الخلايا	20
2. الأورام محيطية المنشأ :	21
ا) السرطان كبير الخلايا	21
ب) السرطان القصبي السنخي	22
ج) الأدينوكارسينوما	22
الفصل الخامس : الأعراض السريرية:	23
الأعراض الموضعية	24
أعراض المرض المتقدم موضعيا	25
أعراض الانتشارات البعيدة	25
المتلازمات نظيرة الورمية	25
الفصل السادس: التحديد المرحلي للسرطان القصبي :	26
أولا : الفروقات بين النسخة السادسة من التصنيف المرحلي للسرطان القصبي و النسخة السابعة :	26
ا) النسخة السادسة من التصنيف النسيجي لسرطان الرئة	26
ب)النسخة السابعة من التصنيف النسيجي لسرطان الرئة	27
ثانيا : توزع حالات سرطان الرئة حسب التصنيف المرحلي النسيجي	28
ثالثا : تصنيف سرطان الرئة صغير الخلايا	29

العنوان	رقم الصفحة
الدراسة العملية	30
هدف الدراسة	30
المرضى و طريقة الدراسة	30
الوبائيات و الحدوث :	32
1,1- الأهمية النسبية لسرطان الرئة بالنسبة لبقية السرطانات في مشفى البيروني .	32
2,1- توزع المرضى المراجعين لمشفى البيروني الجامعي على المحافظات عام 2009.	35
3,1- توزع مرضى سرطان الرئة حسب المناطق الجغرافية السورية .	36
4,1- محاولة تقدير نسبة مرضى مشفى البيروني الجامعي بالنسبة الى مجمل المرضى .	37
5,1- حساب معدل الحدوث المعدل للعمر لمرضى مشفى البيروني الجامعي .	38
6,1- حساب المعدل التراكمي و الخطر التراكمي .	39
7,1- توزع حالات السرطان الرئوي حسب المجموعات العمرية .	41
التدخين و سرطان الرئة عند مرضى مشفى البيروني الجامعي :	42
1,2- نسبة انتشار التدخين بين مرضى سرطان الرئة .	42
2,2- توزع أنماط التدخين :	43
• أولا : من حيث الكمية .	43
• ثانيا : مدة التدخين .	44
• ثالثا : العلاقة بين درجة تقدم المرض و عادات التدخين .	44
الأنماط النسيجية لسرطان الرئة القصبي عند مرضى مشفى البيروني الجامعي :	45
1,3- توزع الانماط النسيجية لسرطان الرئة لمرضى مشفى البيروني الجامعي	45
2,3- النمط صغير الخلايا :	46
• احصائيات عامة	46
• الأعراض	46
• توزع الحالات حسب النسخة السادسة من التصنيف المرحلي النسيجي .	46
• التصنيف المرحلي النسيجي حسب الجمعية العالمية لدراسة سرطان الرئة .	47
3,3- سرطان الرئة لدى غير المدخنين .	47
الأعراض السريرية لمرضى سرطان الرئة :	48
1,4- المدة الوسطية لظهور الأعراض	48
2,4- الأعراض السريرية المرافقة لسرطان الرئة	50
التصنيف المرحلي النسيجي للمرضى :	51
1,5- توزع حالات سرطان الرئة البدئي حسب توضعها التشريحي	51
2,5- تقسيم المرضى حسب النسخة السادسة من التصنيف المرحلي	52
3,5- تصنيف المرضى حسب النسخة السابعة من التصنيف المرحلي	54
4,5- توزع حالات المرض الانتقالي حسب أماكن توضع الانتقالات لحظة التشخيص الأولي .	54
مقارنة مع نتائج الدراسات العالمية :	55

مقارنة النسب المئوية لأكثر السرطانات شيوعا مقارنة معدلات الحدوث لسرطانات الرئة مقارنة التصنيف المرحلي النسيجي	55 57 58
النتائج	59
التوصيات	62
المراجع	63

مقدِمة :

يمثل السرطان مشكلة صحية متنامية في كل المجتمعات الحديثة ، حيث يمثل ثاني أهم سبب للوفيات عالميا بعد الأمراض القلبية و الوعائية .

في عام 2002 ، أكثر من إحدى عشرة مليون حالة سرطان جديدة جرى تشخيصها عالميا ، و أكثر من سبع ملايين وفاة تسبب بها السرطان .

لذلك كان من الضروري لكل دول العالم من القيام بدراسات احصائية للإحاطة بهذا المرض و لتقدير حجم وسرعة و أنماط الانتشار و بالتالي المساعدة على التخطيط الصحي لإنشاء مراكز علاجية و تبني السياسات الوقائية المناسبة لكل بلد ، كما و تهدف الدراسات الاحصائية لدراسة عوامل الخطر و مسببات السرطان و قياس فعالية مختلف المقاربات العلاجية و الوقائية و بالتالي المساعدة على تطوير البحث العلمي في المجال العلاجي و الوقائي و التشخيصي و الحكم على فعالية السياسات الصحية المتبعة للتعامل مع هذا المرض .

تأتي أهمية هذه الدراسة من عاملين ، الأول أنها تجري في مشفى البيروني الجامعي أكبر مشفى لعلاج السرطان في سوريا حيث يمثل مرضاه حوالي 70% من المرضى المسجلين في السجل الوطني للأورام ، و بالتالي دراسة هؤلاء المرضى يعطي فكرة دقيقة عن واقع السرطان في سوريا .

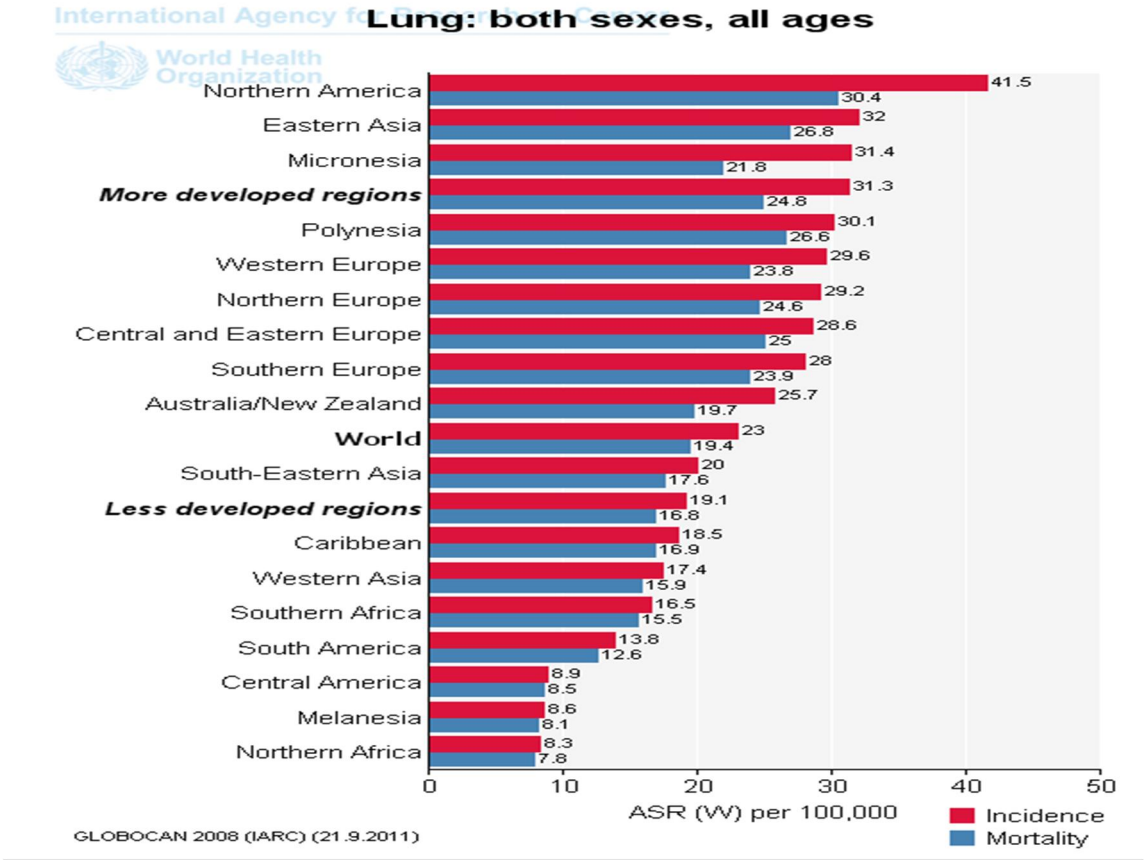
العامل الثاني أن هذه الدراسة ركزت على سرطان الرئة ، أشيع السرطانات عند الرجال عالميا و أهم سبب للوفيات السرطانية ، و دراسة هذا المرض لدى مرضى مشفى البيروني الجامعي يعطي فكرة دقيقة عن واقع هذا المرض في سوريا مما يساعد السلطات الصحية في بلدنا على التخطيط الصحي للتعامل مع هذا المرض بافتتاح المزيد من المراكز العلاجية في المناطق الأكثر حاجة و تبني سياسات فعالة لمكافحة التدخين الذي يعتبر أهم سبب للإصابة بسرطان الرئة و خاصة أن هذه العادة تزداد انتشارا في بلدنا بين الجنسين مما ينبئ بتفاقم مشكلة سرطان الرئة في بلدنا في السنوات المقبلة .

الدراسة النظرية:

الفصل الأول : الوبائيات و الحدوث

1) نظرة عامة :

ما زال سرطان الرئة أكثر السرطانات شيوعا منذ عدة عقود . حوالي 1.61 مليون شخص تم تشخيص اصابتهم بسرطان الرئة خلال العام 2008 ما يعادل 12.7 % من كل السرطانات المشخصة حديثا . يعتبر سرطان الرئة أكثر أسباب الوفيات السرطانية بين كل السرطانات الأخرى بما يعادل 1.38 مليون حالة وفاة (18.2 % من كل حالات الوفاة بسبب السرطان) [1].



رسم توضيحي 1: معدل الحدوث المعدل للعمر في مختلف مناطق العالم

في ما يلي جدول رقم (1) يلخص معدلات الوقوع لسرطان الرئة عالميا للجنسين في عام 2008 [1]:

	عدد الحالات	معدل الحدوث (لكل 100000 نسمة)	معدل الحدوث المصحح بالنسبة للعمر(لكل 100000 نسمة)
العالم	1608055	23,8	23
الدول المتقدمة	723696	58,8	31,3
الدول النامية	884359	16	19,1
الشرق الأوسط	38940	9,1	13

جدول رقم (1) : معدلات الوقوع لسرطان الرئة عالميا للجنسين في عام 2008.

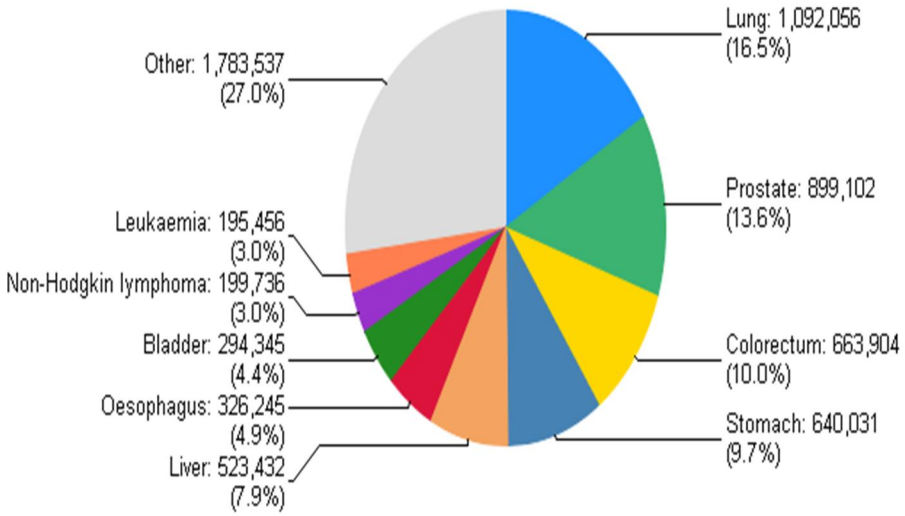
معدل الحدوث في الدول المتقدمة عموما أعلى من الدول النامية ، و حاليا معدلات الحدوث الأعلى في الولايات المتحدة الأمريكية و شرق و جنوب أوروبا ، فيما المعدلات الأقل في أفريقيا جنوب الصحراء.

يعتبر سرطان الرئة أكثر السرطانات حدوثا عند الرجال و يحتل المرتبة الرابعة عند النساء ، والجدول التالي رقم (2) يوضح معدلات الحدوث لأكثر السرطانات شيوعا عالميا[1] :

السرطان عند الرجال	معدل الحدوث (لكل 100000 نسمة)	معدل الحدوث المصحح للعمر (لكل 100000 نسمة)	السرطان عند النساء	معدل الحدوث (لكل 100000 نسمة)	معدل الحدوث المصحح للعمر (لكل 100000 نسمة)
الرئة	32,1	33,9	**الثدي**	41,4	39
البروستات	26,4	28	**الكولون**	17,1	14,7
الكولون	19,5	20,4	**عنق الرحم**	15,8	15,3
المعدة	19,8	18,8	**الرئة**	15,4	12,6

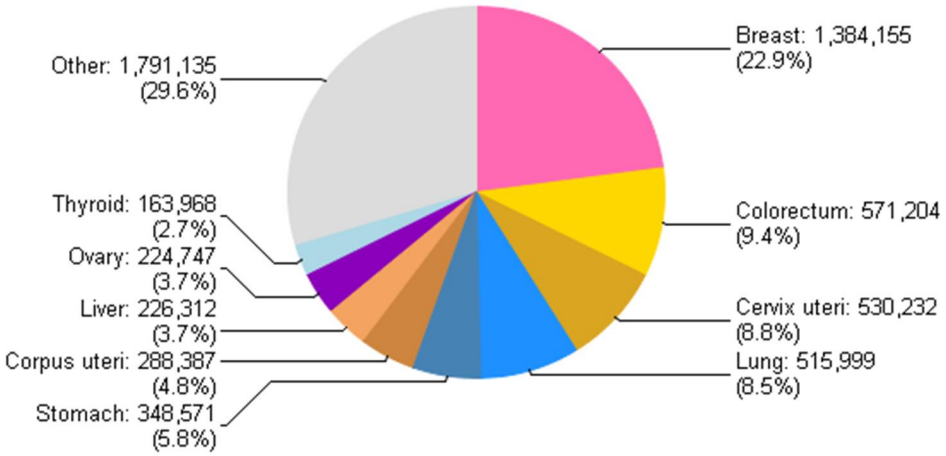
جدول رقم (2) يوضح معدلات الوقوع المختلفة لأشيع السرطانات عالميا .

في ما يلي مخطط رقم (2) يظهر ترتيب السرطانات عالميا عند الرجال [1] :



رسم توضيحي 2: مخطط يظهر ترتيب السرطانات عالميا عند الرجال

في ما يلي مخطط رقم (3) يظهر ترتيب السرطانات عالميا عند النساء [1]:



رسم توضيحي 3: مخطط يظهر توزع السرطانات عالميا عند النساء.

من المهم التأكيد أن ترتيب معدل حدوث السرطان يتغير حسب المناطق الجغرافية و حسب الجنس ، و الجدول التالي رقم (3) يوضح الفرق بين الدول المتقدمة و الدول النامية [1] :

السرطانات الأكثر شيوعا في الدول المتقدمة عند الرجال	**السرطانات الأكثر شيوعا في الدول المتقدمة عند النساء**
البروستات	الثدي
الرئة	الرئة
الكولون	الكولون
السرطانات الأكثر شيوعا في الدول النامية عند الرجال	**السرطانات الأكثر شيوعا في الدول النامية عند النساء**
الرئة	الثدي
المعدة	عنق الرحم
الكبد	الرئة

جدول رقم (3): السرطانات الأكثر شيوعا عند النساء و الرجال في الدول المتقدمة و النامية.

2)معدل حدوث سرطان الرئة القصبي عند النساء حسب المناطق الجغرافية :

عالميا ، معدل الحدوث عند النساء أقل من الرجال في كل الشرائح العمرية .

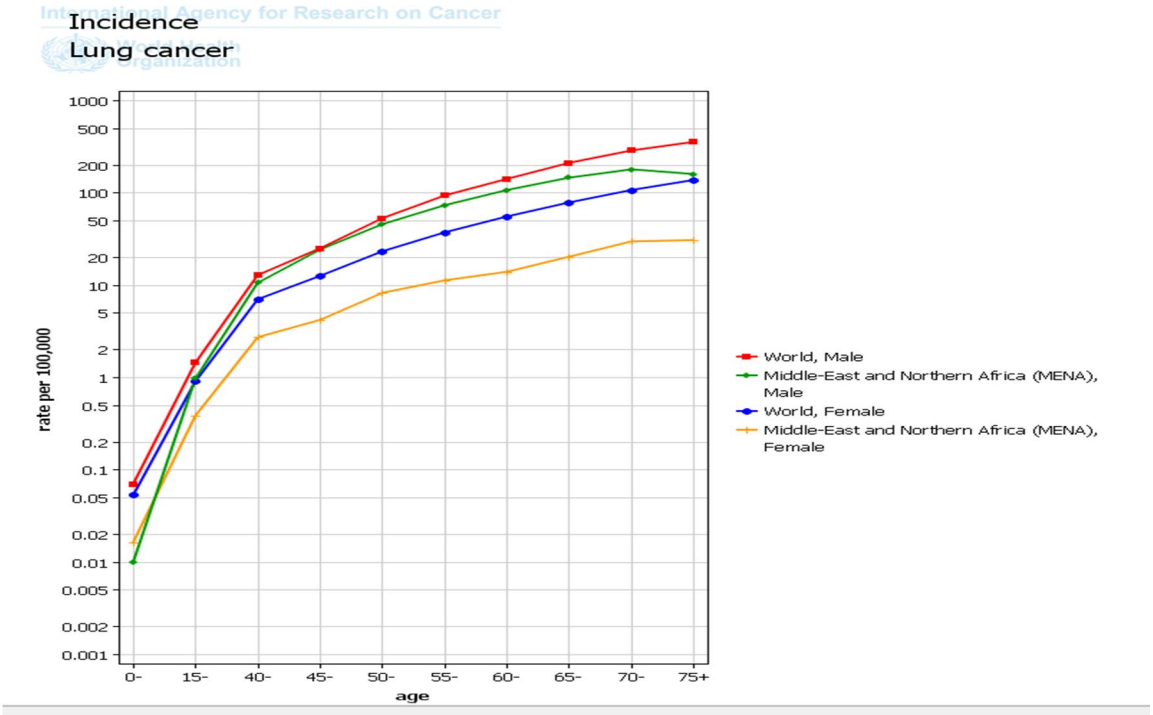
خلال عام 2008 بلغ عدد المصابات 516000 حالة (8,5 % من كل السرطانات) ، و يعتبر ثاني أسباب الوفيات نتيجة السرطان عند النساء بمعدل 427000 حالة وفاة (12,5 % من كل الوفيات السرطانية) . [1]

في ما يلي جدول رقم (4) يوضح معدلات الحدوث عند النساء :

	معدل الحدوث للرجال	**معدل الحدوث المعدل للعمر للرجال**	**معدل الحدوث للنساء**	**معدل الحدوث المعدل للعمر للنساء**	**نسبة الحدوث للرجال بالنسبة للنساء**
العالم	32,1	33,9	15,4	13,6	2
الدول المتقدمة	80,3	47,1	38,6	18,8	2
الدول النامية	21,8	27,8	10	11,1	2,18
الشرق الأوسط و شمال أفريقيا	15,1	23	2,9	3,8	5,2

جدول رقم (4): الفرق بين معدلات الحدوث للرجال والنساء في الدول المتقدمة و النامية .

يملك سرطان الرئة معدل الحدوث الأعلى للرجال بالنسبة للنساء بالمقارنة مع بقية الأورام ، و هذه النسبة هي الأعلى في العالم العربي .[1]



رسم توضيحي 4 : مخطط بياني يوضح الفرق بين معدلات الوقوع حسب العمر للرجال و النساء في العالم و الشرق الأوسط و شمال أفريقيا .

3)معدل الوقوع حسب العمر:[1]

عالميا ، 5 % من حالات سرطان الرئة كانت بعمر أقل من 44 سنة ، 14 % بعمر 45 – 54 سنة ، 25% بعمر 55 – 64 سنة ، 55% بعمر أكبر من 65 سنة .

لكن يوجد فرق بين الدول النامية و المتقدمة حيث يمثل المصابين بعمر أكبر من 65 سنة أكثر من 62% من مرضى الدول المتقدمة و أقل من 50 % في الدول النامية .

4)توزع معدل الوقوع حسب المناطق الوبائية :

قسم باحثوا منظمة الصحة العالمية العالم الى أربع مناطق وبائية بناء على أنماط التدخين السائدة لتفسير التغيرات في معدلات الحدوث سواء في المنطقة نفسها أو عالميا[2] :

المنطقة الأولى :

تضم الدول التي لم يتحول التدخين فيها الى وباء و معدلات الوقوع فيها منخفضة و تماثل نظيرتها لغير المدخنين . دول أفريقيا جنوب الصحراء هي مثال .

المنطقة الثانية :

هناك ارتفاع حاد في معدلات التدخين بين الرجال مع ازدياد المعدلات أيضا بين النساء ، نسبة المدخنين السابقين

منخفضة والسيطرة محدودة على استهلاك السجائر. معدلات الوقوع لسرطان الرئة في تزايد و ستمثل هذه الدول العبء الأكبر لسرطان الرئة مستقبلا . ينتمي العالم العربي و بعض دول اسيا و أمريكا اللاتينية لهذه المجموعة .

المنطقة الثالثة :

هناك وعي اجتماعي بالتدخين كمشكلة مما يسمح بنجاح التشريعات التي تحد منه .

معدلات التدخين في تراجع حاليا و يتوقع أن يبلغ معدل وقوع سرطان الرئة الذروة قريبا قبل أن يبدأ بالتراجع .

الكثير من دول وسط و جنوب أوروبا تنتمي لهذه المنطقة .

المنطقة الرابعة :

استمرار انخفاض معدلات التدخين للنساء و الرجال بسبب التشريعات التي تحد من التدخين .انخفاض معدل الوقوع للرجال مع استمرار تزايده بالنسبة للنساء . تنتمي الولايات المتحدة و دول غرب و شمال أوروبا لهذه المجموعة .

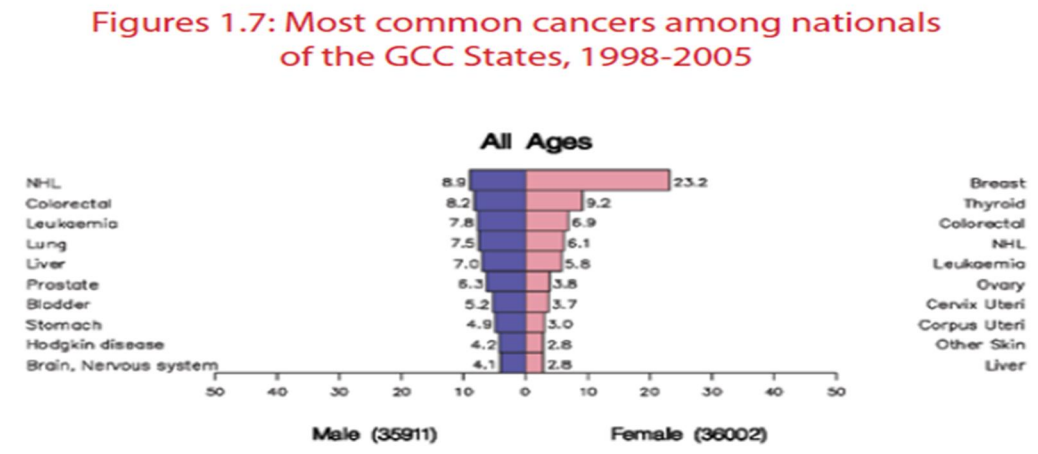
4)واقع سرطان الرئة في بعض الدول العربية :

لا تمتلك معظم الدول العربية سجلا وطنيا للأورام ، لذلك فالإحصائيات الواردة في هذه الفقرة لا تشمل الا الدول التي نشرت سجلاتها الوطنية للسرطان دراسات احصائية ، و هذه الدول هي : لبنان ، الأردن ، دول مجلس التعاون الخليجي و مصر .(ملاحظة: لا ينشر السجل المصري دراسات وطنية حول السرطان بل دراسات تتعلق بكل محافظة على حدة).

1)دول مجلس التعاون الخليجي :[3]

يمثل سرطان الرئة سابع أكثر السرطانات شيوعا بنسبة 4,8 % من مجموع السرطانات.

معدل الحدوث المعدل للعمر لسائر دول المجلس 6,7 لكل 100000 نسمة بالنسبة للرجال و 2,2 لكل 100000 نسمة بالنسبة للنساء . المخطط التالي رقم (5) يوضح توزع النسب المئوية للسرطانات في دول المجلس .



رسم توضيحي 5 : السرطانات الأكثر شيوعا في دول مجلس التعاون الخليجي بين 1998-2005 .

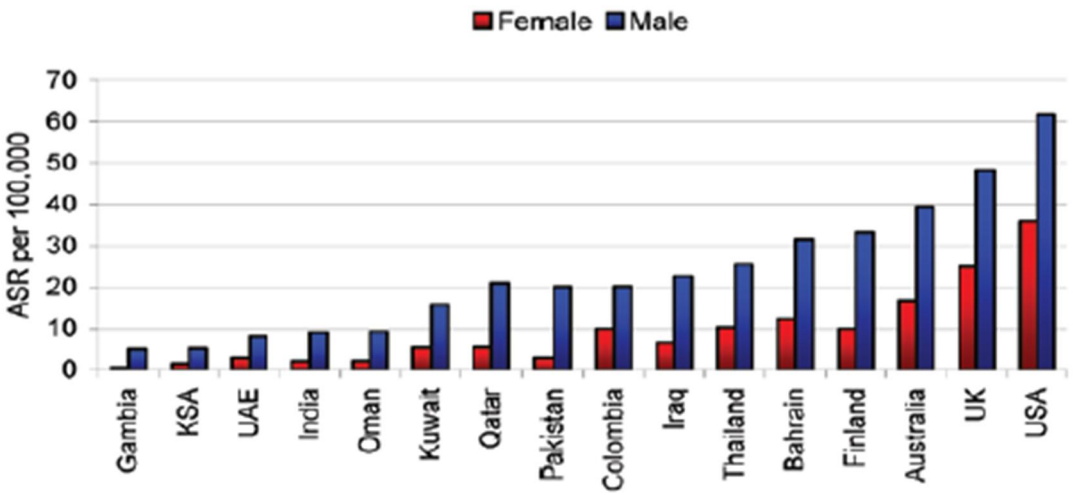
.

في ما يلي جدول رقم (5) لمعدلات الحدوث لسرطان الرئة في دول المجلس :

	معدل الحدوث للرجال	معدل الحدوث المعدل للعمر للرجال	معدل الحدوث للنساء	معدل الحدوث المعدل للعمر للنساء	معدل الاصابة للرجال بالنسبة للنساء
السعودية	2,6	5,2	0.7	1,5	3,71
الامارات	3,6	6,1	1,2	2,8	3
قطر	9,9	20,9	2	5,5	4,95
البحرين	17,3	31,4	12,2	6,8	1,4
الكويت	6,7	15,7	2,4	5,4	2,79
عمان	9,2	4,3	1	2,1	9,2

جدول رقم (5) : جدول يوضح معدلات الوقوع لسرطان الرئة للرجال والنساء لدول مجلس التعاون الخليجي .

المخطط التوضيحي رقم (6) يقارن معدلات الوقوع المعدلة للعمر لدول مجلس التعاون و بعض الدول الأخرى :



رسم توضيحي (6): مقارنة بين معدلات الوقوع لسرطان الرئة بين دول مجلس التعاون الخليجي و بعض الدول .

يلاحظ عدم تجانس معدلات الوقوع المعدلة للعمر بين دول المجلس فالمعدل الأعلى للبحرين يتقارب مع الدول الأكثر تقدما ، بينما المعدل الأدنى للسعودية يتقارب مع الدول النامية .و نفس الملاحظة بالنسبة لاختلاف الاصابة بين الجنسين حيث معدل الاصابة للرجال 1,4 نظيره للنساء في البحرين و هي نسبة قريبة للدول المتقدمة بينما تتجاوز 2 لباقي الدول وهي قريبة لمعدلات الدول النامية .

بالنسبة لتوزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة فان الجدول رقم (6) التالي يوضحه :

	رجال	نساء	الجميع
Squamous cell carcinoma	% 24,7	% 15,8	% 22,7
Adenocarcinoma	% 19,6	% 29	% 21,7
Small cell carcinoma	% 10,4	% 8	% 10
Others	% 45,3	% 47,2	% 45,6
Total	%100	% 100	% 100

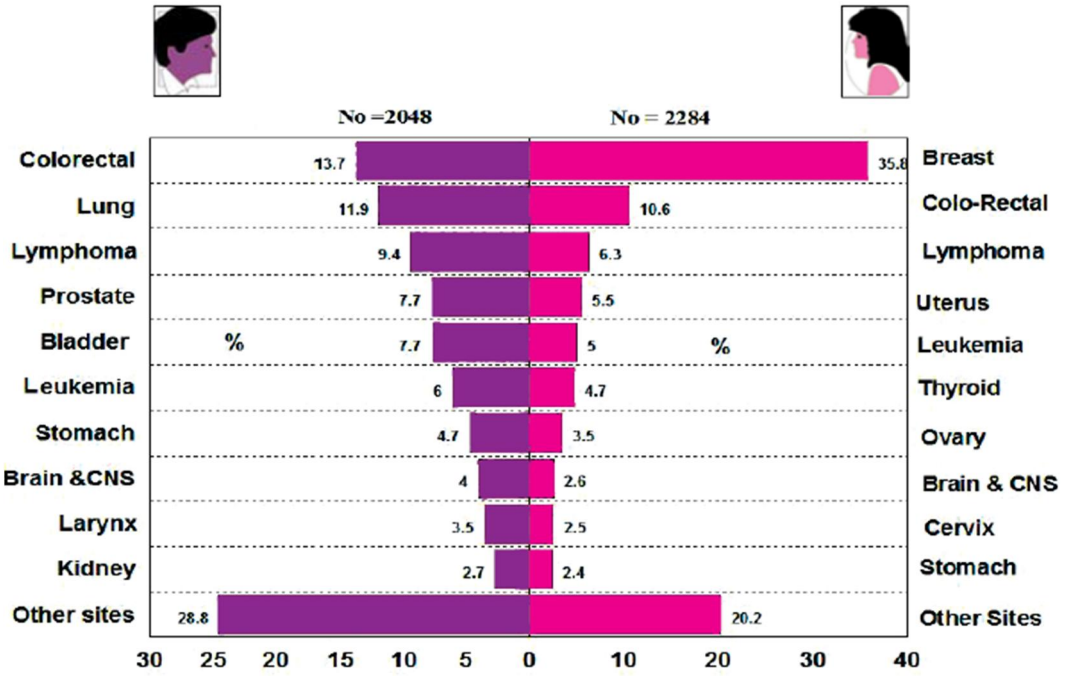
جدول رقم (6) : يوضح توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة في دول مجلس التعاون الخليجي .

2)الأردن : [4]

يشكل سرطان الرئة 6,9 % من مجموع السرطانات ، و هو ثاني أكثر السرطانات شيوعا عند الرجال (11,9 % من المجموع) و ترتيبه الثاني عشر للنساء (2,4 % من المجموع) .

معدل اصابة الرجال بالنسبة للنساء هي 4,5 .

المخطط التوضيحي (7) التالي يوضح أكثر السرطانات شيوعا للعام 2007 :



رسم توضيحي 7 : توزع أكثر السرطانات شيوعا في الأردن .

الجدول رقم (7) التالي يوضح معدلات الوقوع لسرطان الرئة في الأردن في العام 2007:

	معدل الحدوث لكل 100000 نسمة	معدل الحدوث المعدل للعمر لكل 100000 نسمة
رجال	8,2	16,3
نساء	1,9	3,8
عام	7	10

جدول رقم (7) : معدل حدوث سرطان الرئة في الأردن في عام 2007 .

3)لبنان :[5]

يشكل سرطان الرئة ثاني سبب للسرطان عند الرجال (13 % من مجمل سرطانات الرجال) ، و ثالث سبب للسرطانات عند النساء (5% من مجمل سرطانات النساء) و ذلك حسب احصائيات 2007 .
الجدول التالي رقم (8) يوضح معدلات الوقوع لسرطان الرئة في لبنان :

	معدل الحدوث لكل 100000 نسمة	معدل الحدوث المعدل للعمر لكل 100000 نسمة
رجال	27,8	30,3
نساء	11,6	12,6

جدول رقم (8) : معدل حدوث سرطان الرئة في لبنان عام 2007 .

معدل اصابة الرجال بالنسبة للنساء 2,4 و هو من أقل النسب في العالم العربي .

5)واقع سرطان الرئة في سورية حسب موقع منظمة الصحة العالمية GLOBOCAN 2008 :[1]

حسب الموقع فان المعلومات المتعلقة بمعدلات الوقوع اعتمدت المتوسط الحسابي لمعدلي الوقوع في الأردن والعراق ، أما معدلات الوفيات بسبب السرطان فقد اعتمدت على وسائل احصائية حسابية .

أولا : لمحة عامة :

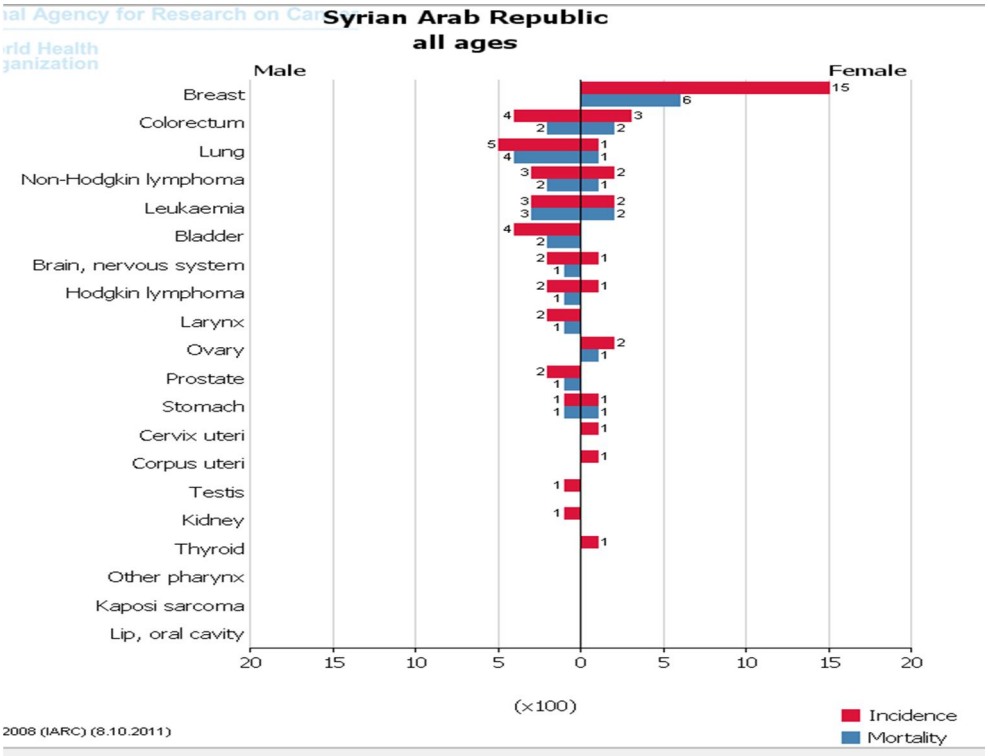
فيما يلي جدول رقم (9) بأهم المعلومات الإحصائية حول السرطان بسورية :

	رجال	نساء	الجنسين
عدد الحالات الجديدة للإصابة بالسرطان	4700	4800	9500
معدل الحدوث المعدل للعمر	76,6	69,3	72,2
احتمال الاصابة بالسرطان قبل ال 75 سنة من العمر	%8,1	%7,4	%7,7
عدد الوفيات الناتجة عن السرطان	3400	2800	6200
معدل الوفيات الناتجة عن الإصابة بالسرطان المعدل للعمر	57,9	43,3	49,9
احتمال الوفاة بسبب السرطان بعمر أقل من 75 سنة	%6,1	%4,8	%5,4

جدول رقم (9) : ملخص بأهم المعلومات حول احصائيات السرطان في سوريا حسب Globocan 2008 .

ثانيا : السرطانات الأكثر شيوعا في سورية :

فيما يلي مخطط رقم (8) يوضح معدلات الوقوع للسرطانات الأكثر شيوعا عند الرجال و النساء في سورية :



مخطط بياني رقم (8) : توزع و معدلات الحدوث المعدلة للعمر لأهم السرطانات في سورية حسب Globocan 2008 .

الجدول التالي رقم (10) يوضح النسب المئوية لأكثر السرطانات شيوعا في سورية :

أكثر السرطانات شيوعا للرجال	النسبة المئوية	أكثر السرطانات شيوعا للنساء	النسبة المئوية
الرئة	11,3	الثدي	33
الكولون	8,8	الكولون	7
المثانة	8,7	اللوكيميا	5,2
ابيضاض الدم	8	اللمفوما	4,6
اللمفوما	7,4	المبيض	4,2

جدول رقم (10) : النسب المئوية لأكثر السرطانات شيوعا في سوريا حسب Globocan 2008 .

ثالثا : سرطان الرئة :

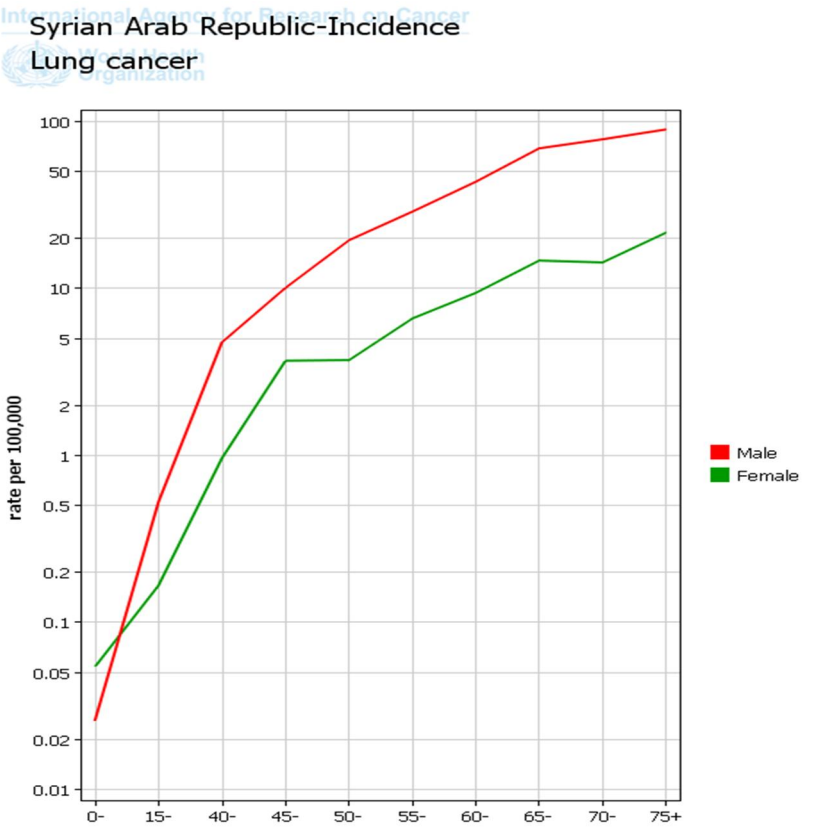
الجدول التالي رقم (11)يوضح معدلات الوقوع لسرطان الرئة في سورية :

	عدد الحالات	معدل الوقوع لكل 100000 نسمة	معدل الوقوع المعدل للعمر لكل 100000 نسمة
الرجال	530	4,9	10,3
النساء	136	1,3	2,3
الكل	666	3,1	6,1

جدول رقم (11): معدلات الوقوع لسرطان الرئة حسب Globocan 2008 .

نسبة اصابة الرجال بالنسبة للنساء 4,7 .

فيما يلي مخطط بياني (9) يظهر توزع السرطان حسب المراحل العمرية :



مخطط بياني رقم (9) : مخطط يوضح معدلات الوقوع الموافق للعمر للرجال و النساء المصابين بسرطان الرئة حسب Globocan 2008 .

الفصل الثاني : عوامل الخطر

أولا: التدخين :

ان العلاقة السببية بين التدخين و سرطان الرئة أكدت في عام 1964 [6]، و حاليا يعتبر التدخين السبب في 90% من حالات سرطان الرئة [7] .

الخطر النسبي للإصابة بسرطان الرئة للمدخنين 11-17 مرة أعلى من غير المدخنين [8] .

هنالك عدة عوامل تؤثر على خطر الإصابة بالسرطان الرئوي نتيجة التدخين :

1) **كمية التدخين :** ان احتمال الاصابة بسرطان الرئة يزداد مع ازدياد كمية التدخين المستهلكة (عدد السجائر في اليوم و مدة التدخين)[9] .
2) **استخدام الفلتر :** المدخنون للسجائر المزودة بالفلتر لديهم انخفاض 20-40 % لخطر الإصابة بغض النظر عن طريقة التدخين أو كميته.[9]
3) **كمية القطران في السجائر :** ان تخفيض كمية القطران الى النصف تسبب نقص 40% في وفيات سرطان الرئة[9] .ملاحظة : لا يؤدي تخفيض كمية النيكوتين لتخفيض الخطر .[9].

4) **التوقف عن التدخين :** ان التوقف عن التدخين يقلل خطر الإصابة بالسرطان بعد 5سنوات على الأقل ، بينما في الاربع سنوات الأولى يمكن أن يبدو الخطر اعلى نسبيا لأن سبب التوقف عند نسبة من المرضى ظهور أعراض صدرية قد تكون ناتجة عن السرطان أو ما قبل السرطان .
ان خطر الإصابة بالسرطان يتوقف على كمية التدخين و مدة التدخين و عمر التوقف [9].

عموما ، تقسم المواد المسرطنة في السجائر الى طورين :

1. **طور غازي :** يتكون من عدة أنواع من الجذور الحرة (أوكسيد النيتروجين و مشتقات أخرى) ، أسيت ألدهيد ، إيزوبرين ، بولونيوم 210 و مواد أخرى تسبب تخريب الحمض النووي و الأغشية الخلوية و المتقدرات[10] .
2. **طور جزيئي (قطران) :**

يتكون من العديد من المركبات أهمها :

- **مشتقات النيكوتين : (NNN ، NNK)**: تستقلب هذه المركبات بإضافة جذر الهيدروكسيل بواسطة الجهاز الأنزيمي P450 وتؤثر على الحمض النووي مسببة طفرات . هذه المركبات تسبب سرطان البنكرياس ، المري ، الرئة ، الحنجرة .
- **مشتقات الفينول : (Catechol) :** تثبط انقسام الخلايا التائية و هذا يفسر سرعة تقدم الإيدز عند المدخنين .[10]
- **المركبات العطرية عديدة الحلقات (PAH) :**(Benzopyrene , Dimethylbenzanthracene) تسبب سرطان الرئة و الفم و الحنجرة ولا يمكن تصفيتها بالفلتر .

أخيرا ، كل المركبات المسرطنة في السجائر تسبب شذوذات صبغية خاصة في (p53 , 9p21 , 3p14)[10] تراكمها يسبب حدوث السرطان .

ثانيا : التدخين السلبي :

يتكون بنسبة 20% من الدخان الذي يزفره المدخن ، و بنسبة 80% من الدخان الناتج عن احتراق التبغ و الذي لا يمر عبر الفلتر بعد التمديد بالهواء ، لذلك يختلف هذا الدخان من حيث التركيب و التركيز عن الدخان الذي يستنشقه المدخن حيث بعض المواد توجد بتركيز أعلى (Benzopyrene, 4-amiobiphenyl, nitrosaminos).

هناك اجماع على أن التدخين السلبي يسبب السرطان[11] ، وأن الخطر النسبي لحدوث السرطان للمدخنين السلبيين يتراوح بين 1,1– 3,5 مرة عند غير المدخنين .[12]

يقدر أن 20% من سرطانات الرئة عند غير المدخنين تعود للتدخين السلبي بما يعادل 3% من مجمل أسباب سرطان الرئة [12] .

ثالثا: تلوث الهواء :

ينتج تلوث الهواء في المدن عن عوادم احتراق الوقود المستخدم في محطات الطاقة ، المركبات ، و الانبعاثات المنزلية و الصناعية . كثير من المركبات الكيماوية الناتجة عن هذه الانبعاثات متهمة بإحداث سرطان الرئة مثل الجزيئات غير عضوية : (الزرنيخ ، الكروم ، الأسبستوس ، النيكل ، اليورانيوم)، نظائر مشعة : (Pb^{210} , Pb^{212} ، Ra^{222}) ، و بعض المواد الكيماوية : (dimethyl nitrosamine , benzene , Benzopyrene , benzanthracene)[13].

نسبة الوفيات الناتجة عن سرطان الرئة في المدن بالنسبة للريف بعد التعديل بالنسبة للعمر في الدول الصناعية يتراوح بين 1,1– 2 [13] ، و لكن بعد التعديل بالنسبة للمهنة و التدخين يلاحظ أن الفارق في الوفيات بين الأرياف و المدن محدود [13]. لذلك أثر التلوث الهوائي يظهر بوضوح في المهن الأكثر تعرضا ، ففي دراسة على عمال السكك الحديدية لوحظ زيادة 40% في الخطر النسبي للإصابة بسرطان الرئة بعد التعديل بالنسبة للتدخين .[13].

رابعا: التعرض للرادون :

الرادون هو ناتج طبيعي لتفكك اليورانيوم ، حيث يخترق القشرة الأرضية ويتراكم في الابنية . يتفكك الرادون مطلقا أشعة α و هي أشعة مؤينة تؤثر على الحمض النووي مسببة الطفرات .

يزيد التعرض للرادون خطر الإصابة بسرطان الرئة بكل أنماطه و بشكل خاص بالنمط صغير الخلايا [14].

ان الخطر النسبي لسرطان الرئة هو خطر تراكمي يتوقف على مدة و جرعة الرادون في البيئة ، و يصل هذا الخطر من 1,1 – 2,9 من أجل تعرض لمدة 30 سنة بتركيز 3,8-10,8 بيكوكوري في الليتر[15] ، لذلك يعتبر الرادون سببا للإصابة بسرطان الرئة عند عمال مناجم اليورانيوم و ساكني المنازل في المناطق ذات التعرض العالي .

ان الخطر النسبي للسرطان الرئوي عند المدخنين المعرضين للرادون يتناسب مع جداء الخطر النسبي لكل من التدخين و التعرض للرادون كل على حدة[15] ، و يصل حتى 10 أضعاف عند عمال المناجم المدخنين بالنسبة لنظرائهم غير المدخنين .[15].

خامسا : المسرطنات المهنية :

1. الأسبستوس :

التركيب الكيميائي : الأسبستوس هي مادة مكونة من ألياف معدنية من السيليكات المائية موجودة في الطبيعة و تدخل في صناعة النسيج ، الاسمنت ، الورق ، أنابيب المياه ، بلاط السقوف و الأرضيات و غيرها .[16]

أنواع الأسبستوس :

- **Amphiboles :** Tremolite , Anthophyllite , Amosite and Crocidolite .
- **Serpentine :** Chrysolite .

العلاقة بين التعرض للأسبستوس و سرطان الرئة :

يعتبر الأسبستوس سببا لكل أنماط سرطان الرئة[16] و بشكل خاص الأدينوكارسينوما و السرطان شائك الخلايا [36]، تصل الفترة بين التعرض للأسبستوس و الإصابة بالسرطان الى 25 – 30 سنة[17]، الخطر النسبي للسرطان الرئوي للمتعرضين للأسبستوس يتراوح بين 1,2 – 2,6 [17] .يتناسب احتمال الإصابة بسرطان الرئة مع مدة و شدة التعرض للأسبستوس والتدخين ، حيث أن التدخين يلعب دورا تآزريا مع التعرض للأسبستوس و الخطر النسبي للإصابة بالسرطان يصل الى 28,8 [18].

آلية التأثير :

تتم بلعمة جزيئات الأسبستوس من البالعات و الخلايا الالتهابية في الأسناخ ، هذه الخلايا تفرز سيتوكينات و جذور حرة تسبب طفرات في المورثات الحاثة لنمو الأورام , K-RAS[19] ، [19] C-RAS ومثبطات نمو الأورام P53 .[19].

2 . الزرنيخ :

يزداد التعرض للزرنيخ عند عمال صناعة المبيدات الزراعية و صهر فلزات النحاس .

الخطر النسبي للإصابة بسرطان الرئة 3,69[20] ، و يلعب التدخين دورا تآزريا .[20]

يزيد الزرنيخ فرص الإصابة بكل أنماط سرطان الرئة ، و بشكل خاص في الفصوص الرئوية العليا[20] .

يعمل الزرنيخ على فرط إضافة جذر الميثيل الى الحمض النووي مما يعطل ال p53 الكابح لنمو الورم .[20].

3 . مواد أخرى :

هناك عديد من المواد المتهمة بإحداث سرطان الرئة ولكن خطرها أقل مما سبق هي : النيكل ، الكروم ، البيريليوم ، الزيت المعدني ، السيليكات ، الفينيل كلوريد و كلور ميثيل إيتر.[21].

سادسا : التغذية :

تشير الأبحاث أن تناول غذاء غني بالخضار و الفواكه الطازجة يقلل خطر الإصابة بالسرطان ، لذلك دعا المعهد الوطني للسرطان الى تناول أكثر من خمس حصص غذائية من الخضار و الفواكه في اليوم للوقاية من السرطان .[22]

و لكن لم يتم التأكد من المواد الداخلة في الغذاء التي تسبب الوقاية ، فلم يلاحظ أي فائدة من تناول 50ملغ ألفا-توكوفيرول يوميا [23]، أما تناول البيتا-كاروتين 20 ملغ يوميا فترافق مع ازدياد الخطر النسبي للإصابة بسرطان الرئة الى 1,18 و ازدياد الوفيات من سرطان الرئة بنسبة 8% [24]، أيضا لم يكن لتناول الريتينيل بالميتات فائدة .[24]

لذلك يعتقد أن مواد أخرى غير معروفة حتى الآن هي التي تسبب الوقاية ، مثل حمض الفوليك ، الفلافونات ، الثيوسيانات ،و الغذاء الغني بجذر الميثيل كالسمك و الدجاج و مشتقات الحليب و الخضار و الفواكه .

سابعا : امراض الرئة المزمنة :

1)السل :[25]

يصل الخطر النسبي للإصابة بسرطان الرئة عند مرضى السل المعالجين الى 1,2 – 1,8 ، ويلاحظ أن خطر الإصابة بالأدينوكارسينوما أعلى من السرطان شائك الخلايا ، و تتوافق مواقع الإصابة السرطانية مع مواقع آفات السل الحبيبية المتليفة .

2)الداء الرئوي الساد :

يعتبر الداء الرئوي الساد عامل خطر مستقل عن التدخين للإصابة بالسرطان الرئوي و كلما ازداد الداء الرئوي الساد شدة كلما ازداد الخطر النسبي لسرطان الرئة .[26]

3)التليف الرئوي الناتج عن التعرض المهني للسليكا :

يتناسب الخطر النسبي للسرطان الرئوي مع ازدياد شدة التليف و يصل الى 2,1- 2,4.[27]

ثامنا : دور الوراثة :

ان معدل الحدوث لسرطان الرئة عند أقارب الدرجة الأول لمرضى هذه الخباثة هو ضعف نظيره بالنسبة للمدخنين و أربعة أضعاف نظيره لغير المدخنين بالمقارنة مع المرضى العاديين .[28]

ما تزال الدراسات مستمرة حول الجينات المؤهبة ولكن تتهم الجينات المساهمة في استقلاب نواتج التدخين مثل نقص فعالية الأنزيم الناقل للغلوتاثيون أو زيادة فعالية السيتوكروم CYP 1A1 . [28]

الفصل الثالث : لمحة عن بيولوجيا سرطان الرئة و أهميتها السريرية

مقدمة:

تطور فهم بيولوجيا سرطان الرئة خلال السنوات الأخيرة و بدأت هذه المعرفة تستخدم في تطوير علاجات مستهدفة أقل سمية من العلاجات القائمة ، هذا القسم يتضمن لمحة عن أهم هذه التطورات بدون توسع في مجال بيولوجيا سرطان الرئة التي لا مجال لتفصيلها في هذه الدراسة .

لمحة عامة :

ان التحول السرطاني للنسيج الرئوي هو عملية متدرجة و بطيئة تتم على مستويين ، مستوى مورفولوجي حيث تتطور البشرة التنفسية من نسيج طبيعي الى فرط تصنع الى حؤول بشروي الى سرطانة لابدة و أخيرا تتحول الى سرطانة غازية .

المستوى الثاني و الأهم هو المستوى الجزيئي ، من خلال تفعيل الجينات الحاثة للسرطان (Oncogenes)، أو تثبيط الجينات الكابحة للسرطان (Oncosuppressor) بآليات عديدة جينية (حذف صبغي ، تضخيم جيني ، إزفاء ، طفرات ،...) ، أو فوق جينية (إضافة جذر الميثيل، إضافة الأستيل للهستونات ، ...) .

عموما، لوحظ أن هذه التغيرات تختلف حسب النمط النسيجي و انذار المرض و استجابته للعلاج الكيميائي و أخيرا تمثل أساسا لتقديم علاجات هدفية ، أو تدابير وقائية في المرحلة قبل السرطانية .

فيما يلي جدول رقم (12) يلخص أهم الجينات الحاثة و الكابحة للسرطان الرئوي حسب النمط النسيجي :

الجينات الحاثة لنمو الورم	سرطان صغير الخلايا	سرطان غير صغير الخلايا	المراجع
Myc amplification	%40-10	%10-5	[30-29]
Her-2/neu increased expression	%30	%33-19	[32-31]
Bcl-2	%90	%25	[34-33]
EGFR	%0	%80-40	[36-35]
Telomerase activity	%100	%35-10	[37]
K-ras mutation	نادر	%20-15	[30-29]
الجينات الكابحة لنمو الورم	**سرطان صغير الخلايا**	**سرطان غير صغير الخلايا**	
P53 mutation	%90-80	%60-50	[29]
Rb activation	%90<	%30-15	[30-29]
FHIT abnormal transcript	%80	%42	[38]
P16 protein expression	%95	%60	[39-38]
P16 protein inactivation	%10>	%70-30	
Chromosome 3p	%90	%50	[29]

جدول رقم (12): جدول يوضح أهم الجينات الحاثة لنمو السرطان و الكابحة لنمو السرطان .

الأهمية السريرية لبعض التغيرات الجينية في بيولوجيا سرطان الرئة :

K-ras: البروتين الناتج عن هذا الجين من البروتينات الرابطة ل GTP ، يرتبط هذا البروتين بمستقبل على سطح الخلية و ينقل الاشارات الناتجة عن ارتباط عوامل النمو بالمستقبلات الى داخل الخلية عبر سلسلة من بروتينات الكيناز أولها نواتج ال RAF Proto-oncogene وانتهاء بعوامل الانتساخ داخل النواة .[40]

ان حدوث الطفرات في هذا الجين يسبب تفعيله بشكل دائم بمعزل عن عوامل النمو ، و يعتبر هذا أحد الأحداث الجزيئية المسببة لسرطان الرئة الغدي ، بينما يغيب في سرطان الرئة صغير الخلايا .[41]

تسيء هذه الطفرة للإنذار [42]، و يعتبر هدفا لنوع جديد من الأدوية هي FTI (Farnesyl Transferase Inhibitors) ، هذه الأدوية تمنع إضافة الفارنسيل الى هذا البروتين مما يمنع نقل هذا البروتين للغشاء الخلوي و يعتبر (Lonafarnib) من أوائل هذه الأدوية و لكن نتائج التجارب السريرية لم تكن مشجعة .

حاليا تم عرض تجربة سريرية Phase II باستخدام علاج مستهدف SELUMETINIB و ذلك في ASCO 2012 ، استخدم هذا الدواء كخط علاجي ثاني لمرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بالإضافة ال Docetaxel وأعطى نسبة استجابة 32% بمقابل الدواء الغفل و (DFS (5,3 vs. 2,1 months , HR 0,58% .[43]

مستقبلات التيروزين كيناز (Tyrosine kinase receptors) :

هي مستقبلات عابرة للغشاء الخلوي تستقبل عوامل نمو مختلفة ، تتكون من ثلاثة مجالات : خارج خلوي و هو نوعي لعامل النمو ، مجال يخترق الغشاء الخلوي و مجال داخل السيتوبلازما يعمل عند ارتباط عامل النمو مع المستقبل على الازدواج مع مستقبل آخر ثم الفسفرة الذاتية للتيروزين في هذا المستقبل مما يسمح بالارتباط ببروتينات أخرى تنقل الاشارة الى داخل الخلية مثل : RAS , PI3K , Akt , Stat . [44]

يوجد العديد من أنواع المستقبلات أهمها : EGFR , PDGFR , c-Kit , IR , FGFR , VEGFR .

مستقبلات عامل النمو البشروي (EGFR) :

هناك أربعة أنواع من هذا المستقبل : (ErbB1/Her1) , (Erb2/ Her2), (Erb3/Her3) , (Erb4/Her4) .

ErbB1/Her1 :

عند تفعيل المستقبل تنتقل الاشارة الى داخل الخلية عبر جملة : Ras-Raf-Map-Kinase[45] ، تنتهي بتفعيل Erk1 , Erk2[46] التي تؤثر في التكاثر الخلوي ، و التمايز .

أيضا يتم تفعيل جمل أخرى مثل : PI3K , Akt , Stat ، لها دور في الانقسام الخلوي و التمايز و الانتقالات .[44]

هناك عدة آليات تسبب زيادة فعالية المستقبلات : فرط التعبير ، التضخيم الجيني ، الطفرة الجينية و الافراز الذاتي لعوامل النمو (Autocrine) .[45]

سريريا ، فرط نشاط و تواجد هذه المستقبلات يختلف حسب النمط النسيجي و الجدول رقم (13) :[47]

النمط النسيجي	النسبة المئوية لفرط التعبير
Small cell	%5-0
Adenocarcinoma	%60-40
Large cell	%60-40
Squamous	%85-60

جدول رقم (13): النسبة المئوية لفرط التعبير عن Her1 حسب النمط النسيجي لسرطان الرئة .

ان دور هذا المستقبل الانذاري مختلف عليه ، ولكنه هدف لعدة مقاربات سريرية :

مثبطات التيروزين كيناز : (Erlotinib , Gefitinib) :

الاختبارات السريرية لهذه الأدوية أثبتت فعاليتها كخط علاجي ثاني أو ثالث بعد نكس العلاج الكيماوي حيث وصلت نسبة الاستجابة الى 11,8% في احدى التجارب السريرية (IDEAL 1) مع تراجع ملحوظ في الأعراض(40%) و سمية منخفضة[48] . لم تظهر أية فائدة من المشاركة مع العلاج الكيماوي [49]، و لكن حاليا يبحث عن استخدامها كعلاج داعم (Maintenance) بعد انهاء العلاج الكيماوي كخط أول [50].
ان هذه النسبة المنخفضة للاستجابة دفعت للبحث عن المؤشرات السريرية للمرضى الأكثر استجابة ، فلوحظ ان الاستجابة الأعلى عند المرضى هي :
المرضى الآسيويين 28% ، الأدينوكارسينوما 13%[48] ، نساء 19%[51] ، غير المدخنين و مرضى السرطان القصبي السنخي [52]. في دراسة بلغت نسبة الاستجابة عند المرضى الذين حملوا كل الصفات السابقة 60%.
جزيئيا ، لوحظ أن المرضى المستجيبين يحملون طفرات في مجال التيروزين كيناز للمستقبل[53] .

الفصل الرابع : التصنيف النسيجي لسرطان الرئة

أولا :التصنيف النسيجي للأورام الظهارية للرئة حسب منظمة الصحة العالمية :[54]

- **Preinvasive lesions:**

  Squamous dysplasia/ carcinoma in situ .
  Atypical adenomatous hyperplasia .
  Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell Hyperplasia.

- **Invasive malignant lesions :**

  Squamous cell carcinoma :

  Variants: Papillary , Clear cell , Small cell , Basaloid .

  Small cell carcinoma :

  Variant: Combined small cell carcinoma .

  Adenocarcinoma :

  - Papillary .
  - Bronahoalveolar carcinoma: Mucinous , Non-mucinous , mixed .
  - Solid adenocarcinoma with mucin formation .
  - Adenocarcinoma with mixed subtypes : Mucinous adenocarcinoma , Mucinous cystadenocarcinoma , Well-differentiated adenocarcinoma , Signet-ring adenocarcinoma , Clear cell adenocarcinoma .

  Large cell carcinoma :

  Variants : - Large cell neuroendocrine carcinoma .

  - Combined large cell neuroendocrine carcinoma .
  - Basaloid carcinoma .
  - Lymphoepithelioma like carcinoma .
  - Clear cell carcinoma .
  - Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype .

  Adenosquamous carcinoma

Carcinomas with pleomorphic , sarcomatoid , or

Sacromatous elements:

Variants : - Carcinomas with spindle or giant cells :

- Pleomorphic carcinoma .

- Spindle cell carcinoma .

- Giant cell carcinoma .

Carcinosarcoma.

Pulmonary blastoma .

Carcinoid tumor (Typical , Atypical).

Carcinomas of salivary gland type :

Variants : Mucoepidermoid , Adenocystic , others.

Unclassified .

ثانيا : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة في عدة دراسات :

في ما يلي جدول رقم (14) يوضح توزع الأنماط النسيجية :

	الولايات المتحدة الأمريكية[55]	دراسة مشفى الأسد الجامعي[56]	دراسة مشفى المواساة[57]	دراسة دول مجلس التعاون[3]
Adenocarcinoma	%36,72	%28,33	%41	%21,7
Squamous cell carcinoma	%30,1	%37,19	%38	%22,7
Small cell carcinoma	%14	%8,69	%15	%10
Large cell carcinoma	%9,46	%3,98	%5,5	-
Others	%9,72	21,81	%0.5	%45,6

جدول رقم (14) : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة حسب عدة دراسات .

عموما ، في كل دول العالم يمثل الأدينوكارسينوما أكثر الأنماط انتشارا عند النساء ، أما الرجال فيلاحظ انتقال النمط النسيجي الأعلى نسبة من السرطان شائك الخلايا الى الأدينوكارسينوما و يلاحظ أن نسبة الأدينوكارسينوما اعلى في آسيا بالمقارنة مع أوروبا والولايات المتحدة ، و يعتبر النمط الأكثر انتشارا لغير المدخنين ، المنقطعين عن التدخين من فترة طويلة ، النساء بجميع الأعمار و الأعمار المبكرة للرجال[55].

الازدياد النسبي للأدينوكارسينوما يعزى الى استخدام الفلتر و تخفيض تركيز القطران و النيكوتين في السجائر ، استخدام الفلتر أدى لتصفية الجزيئات الأكبر حجما في الدخان التي تصل الى الطرق التنفسية الصغيرة و المحيطية التي تشكل

منشأ الأدينوكارسينوما ، أما تخفيض القطران سبب تغير في نمط التدخين عند المرضى و الاضطرار الى ازدياد عمق الاستنشاق و بالتالي وصول الدخان الى الطرق التنفسية الانتهائية [55].

ثالثا : علاقة النمط النسيجي بالتغيرات الجزيئية للخلايا السرطانية :

ان الاختلاف في السلوك المرضي و الانذار للأنواع النسيجية المختلفة لسرطان الرئة و ضمن نفس النمط النسيجي دفع لدراسة العوامل البيولوجية الكامنة وراء الاختلاف المورفولوجي و البيولوجي للخلايا ، وفي ما يلي جدول رقم (15) بأهم التغيرات الجزيئية التي تحدث في الأنماط النسيجية المختلفة :[29,30,31,32، 58,59,60,61] .

Cyclin D1[b]	P16[d]	Rb[c]	P53[a]	Her-2[b]	EGFR[b]	K-Ras[a]	
%55-35	%54	%57-23	%60-50	%26	%60-40	%20-15	**Adenocarcinoma**
%35-30	%75	%14-6	%70-60	%16	%85-60	%5>	**Squamous cell**
%50	%70-30	%30-15	%60-50	%6	%60-40	%12	**Large cell**
%5>	%5>	%90	%90-80	%30	%5-0	%5>	**Small cell**

(a) Mutation , (b)overexpression , (c)deletion , (d) deletion or methylation.

جدول رقم (15) : أهم التغيرات الجزيئية حسب الأنماط النسيجية لسرطان الرئة .

رابعا : أهم الأنماط النسيجية : 1) تنشؤات الطرق التنفسية المركزية :

ا) السرطان صغير الخلايا :

بيولوجيا الخلية :ان نسبة هذا النمط 15- 25% و لكنها في انخفاض حاليا ، 98% من الحالات مرتبطة بالتدخين [62] .

بالنسبة للجينات الكابحة لنمو ، فان حذف أو طفرة الصبغي 3 يعتبر أشيع التغيرات و بشكل خاص الذراع القصير للصبغي أشيع التغيرات (90 %) . الصبغي 3 يضم العديد من الجينات الكابحة للنمو ، أهمها RASSF1A ، FHIT ، RAR-b [121]. RASSF1a يتعرض هذا الجين لفرط اضافة الميثيل و بالتالي يتثبط التعبير عنه في كل مرضى السرطان الصغير الخلايا و يلعب دورا في وقف انقسام الخلية عند تخريب ال DNA [63].

أما FHIT (80% من المرضى) فيلعب دورا في استقلاب ثنائي أدينوزين رباعي الفوسفات ، تراكم هذا الأخير يزيد الانقسامات[64] .

بالإضافة لتغيرات الصبغي الثالث فان حذف الجين RB على الصبغي 13 (90% من المرضى) يلعب دورا فهو ينظم انتقال الدورة الخلوية من الطور G1 الى الطور S [64] ، بالمقابل P53 الواقع على الصبغي 17 (يتعرض للطفرة عند 90% من المرضى انتقال الدورة الخلوية من الطور G1 [64].

من العوامل الأخرى فرط التعبير عن عوامل النمو IGF 1 , c-kit , hepatocyte growth factor , c-Met , TGF-b.

هناك العديد من الجينات الحاثة على نمو الأورام تساهم في العملية أهمها : Myc تتعرض لفرط تعبير أو تضخيمو تسيء للإنذار.

من المهم التأكيد أن نمو سرطان الرئة صغير الخلايا يعتمد أيضا على عوامل نمو ذاتية أهمها : Dopa-decarboxylase, IGF1, neural cell adhesion molecule , neurofilaments , calcitonin , transferrin, Gastrin releasing peptide .

ان العوامل السابقة تعبر عن تمايز خلوي باتجاه النسيج العصبي الغدي متشابهة بذلك مع الكارسينوئيد .

نسيجيا :

خلايا صغيرة الحجم قليلة السيتوبلازما ، النواة ذات كروماتين حبيبي وهي تدخل في تشخيص تفريقي مع الأورام ذات الخلايا الصغيرة المدورة كاللمفوما . تتشارك خلاياه الملونات المناعية الخاصة بسرطانات الرئة (TTF1 , CK-7) و لكن الأهم أنها تتشابه مع الخلايا ذات التمايز الغدي العصبي كالكارسينوئيد و السرطان كبير الخلايا ذو النمط الغدي العصبي في بعض الملونات (NCAM , CD57 , NSE, C-kit , Chromogranin A)، فضلا أن السرطان يفرز الكثير من الهرمونات مما دفع لاعتبار هذه الخلايا ذات أصل واحد و هو أمر أغلب الباحثين لا يميل اليه [65].

ب)الكارسينوئيد (المتمايز ، غير المتمايز ، السرطان كبير الخلايا ذو التمايز الغدي العصبي) :

تعتبر هذه الأورام متصلا نسيجيا (Tissue continuum) ، الكارسينوئيد المتمايز فيها هو الأفضل انذارا ببقيا تصل حتى 90% بعد 5 سنوات ، الغير متمايز ببقيا 60% بعد 5 سنوات ، بينما لا تتجاوز 15% بعد 5 سنوات للنمط كبير الخلايا ذو التمايز الغدي العصبي .

النمو الورمي مركزي و الخلايا تتميز بسيتوبلازما و نواة حبيبية مع وجود حبيبات افرازية .

تتشارك هذه الأنماط بالملونات المناعية للخلايا ذات التمايز الغدي العصبي و تتميز عن النمط كبير الخلايا أن الأخير سلبي ل c-kit , Chromogranin A [65].

ج)السرطان شائك الخلايا :

أكثر السرطانات المركزية شيوعا ، تتميز بتشكيل مراكز كيراتينية و جسور بين الخلايا تغيب تماما في النمط صغير

تصل حساسية عينات القشع الى 66% و نوعيتها الى 99% .

تتميز عن غيرها من الأنماط بايجابية CK5/6 و سلبية CK7 عكس كل الأنماط الأخرى[65] .

يتميز بوجود فرط تعبير للمستقبل EGFR في 85% من الحالات و لكن بالتجارب السريرية في المرحلة الثالثة فان استخدام مثبطات التيروزين كيناز TKI لم يعطي فائدة سريرية ، و ذلك لأن هذه الأدوية تؤثر فقط على مستقبلات ذات نوع محدد من الطفرات تحدث أكثر عند النمط أدينوكارسينوما لغير المدخنين .

2)الأورام محيطية المنشأ :

ا)السرطان كبير الخلايا :

يعتبر كشكل أقل تمايزا من النمطين الأشيع : النمط شائك الخلايا و الأدينوكارسينوما ، لذلك له سلوك مرضي أكثر هجومية و لكن أكثر استجابة للعلاج الكيماوي[65] .

ب) السرطان القصبي السنخي : [65]

نسيجيا : على الرغم من قلة تواتر هذا النمط ، الا أنه شديد الأهمية على المستوى البحثي نظرا للعديد من الأسباب:

- **طريقة الانتشار :** ينتشر هذا النمط أفقيا عبر الطرق التنفسية و لا يخترق الغشاء القاعدي لذلك يظهر بشكل عقيدات ورمية منتشرة في الرئة و هو النمط الأكثر شيوعا عند الشباب .
- **ازدياد نسبته في المجتمعات التي يزداد فيها التوقف عن التدخين (70% من المرضى مدخنين) .**

- **يمكن ضبطه عن طريق الطبقي المحوري بشكل الزجاج المحجر (Ground glass appearance)، لذلك يتشابه مع امراض الرئة التليفية .**
- **حساسية FNA لا تتعدى 35% بالنسبة لهذا النمط .**
- **بيولوجيا : فرط تعبير لمستقبلات EGFR و HER2(neu) و تتميز مستقبلاته بطفرة على EXON 19,18,21 ، مما يجعله الأكثر استجابة لمثبطات التيروزين كيناز .**

ج) الأدينوكارسينوما :

أكثر الأنماط النسيجية انتشارا في الكثير من دول العالم ، يعتبر من أكثر الأنماط قابلية لإعطاء النقائل حتى في مراحله المبكرة ، تصل من 17%- 31% في المراحل I, II .

10% من الخلايا على الأقل مفرزة للمخاط و تميل الخلايا للتشكل بشكل غدي .

حساسية FNA عالية وتصل حتى 90% و النوعية 97% .

التلوينات المناعية نفسها الخاصة بالأورام الرئوية : TTF1, CK7+/CK20- و هذا يميزه عن شائك الخلايا (CK5/6+) ، وعن السرطانات الهضمية .

بيولوجيا : يتميز بفرط التعبير عن EGFR بنسبة أقل من سرطان الخلايا و لكن تختلف الطفرات بين المدخنين و غير المدخنين ، فغير المدخنين لديهم طفرات في مجال التيروزين كيناز تجعلها شديدة الاستجابة ل EGFR بالمقابل المدخنون يحدث لديهم طفرات مختلفة على EGFR و تجعلها أقل استجابة لمثبطات التيروزين كيناز ، أيضا يتميز المدخنون بطفرات على RAS و التي تسيء للإنذار و تميزه عن النمط شائك الخلايا[131] .

الخلاصة : يمثل الأدينوكارسينوما شكلا نسيجيا يضم أنواع مختلفة من السرطانات تختلف عن بعضها من حيث الانذار و عمر البدء و الاستجابة للعلاج .

الفصل الخامس : الأعراض السريرية

الأعراض الموضعية :

ا)السعال :

أكثر الأعراض انتشارا و تصل نسبته الى (50-75%) عند تشخيص المرض [66]، و في النهاية يصيب كل المرضى الذين لم يحدث لديهم شفاء.

كثير من مرضى سرطان الرئة يعانون من الداء الرئوي الساد أو السعال التخريشي لدى المدخنين قبل تشخيص السرطان بفترة طويلة ، لذلك يهمل بعض الأطباء و المرضى هذا العرض ، و من هنا يستطب اجراء تصوير شعاعي للصدر عند حدوث تغير دائم في نوعية السعال أو عدم شفاء النوبة الحادة للداء الرئوي الساد رغم اعطاء العلاج المناسب بعد أسبوع ، و يزيد من احتمالية السرطان غياب الحرارة و الأعراض التنفسية العلوية .

ب) نفث الدم :

شائع نسبيا بنسبة 25-35% [66-67]، و عادة بشكل قشع مدمى لعدة أيام لا يستجيب للصادات ، لذلك يجب التحري عن السرطان عند أي مريض تجاوز 40 سنة مع قصة تدخين و قشع مدمى من خلال التصوير الشعاعي و فحص القشع و أحيانا تنظير القصبات[68] .

ج) الألم الصدري :

يحدث بنسبة 30-45% ، يمكن أن يصاب به المرضى حتى في المراحل الأولى قبل غزو المنصف و الغشاء الجنبي و جدار الصدر .

د) الزلة التنفسية :

شائع بنسبة 40-60% ، و لها العديد من الاسباب منها ما يعود للورم نفسه و منها ما يعود لأسباب أخرى كالداء الساد و الصمة الرئوية أو حتى نتيجة العلاج الشعاعي .[66-67]

ه) الوزيز :

نادر 0-2% ، اما معمم ينتج عن التشنج القصبي أو موضع ينجم عن وجود كتلة في القصبات الرئيسية تضيقها [66-67].

و) ذات الرئة :

نفس المظاهر السريرية و الشعاعية لذات الرئة ، لذلك بعد علاج ذات الرئة من المهم المتابعة الشعاعية للمريض للتأكد من تراجع الكثافات الصدرية .

أعراض المرض المتقدم موضعيا :

ا) البحة الصوتية :

ينتج شلل الحبل الصوتي عن اصابة العصب الحنجري الراجع الأيسر . قد يتحسن الشلل مع علاج المرض و لكن عادة الشلل دائم [66-67].

ب) شلل عصب الحجاب الحاجز :

ينتج شلل العصب الحجابي عن غزو العصب من الورم مباشرة أو العقد اللمفاوية المنصفية. يصاب عادة العصب الايسر اكثر من الايمن بسبب القرب من العقد اللمفاوية في النافذة الأبهرية الرئوية . يسبب شلل العصب الحجابي نقص السعة الرئوية .

ج) عسر البلع :

ينجم عسر البلع امَا عن شلل العصب الحنجري الراجع ثنائي الجانب أو ضغط العقد المنصفية على المري .

د) الصرير :

ينتج اما عن تضيق لمعة الرغامى بفعل الورم أو شلل ثنائي الجانب للحبال الصوتية ، تعتبر حالة طارئة بحاجة لعلاج طارئ ، يتضمن العلاج الشعاعي الخارجي أو الموضعي . اذا كان مستوى التضيق مرتفعا أو ناتج عن شلل الحبال الصوتية .

ه) متلازمة الأجوف العلوي :

سببها انسداد الوريد الأجوف العلوي بسبب نمو الكتلة الورمية الواقعة في الفص الرئوي العلوي الأيمن باتجاه المنصف ، أو ضخامات العقد اللمفاوية أيمن الرغامى . 80% من الأسباب تعود لسرطان الرئة (موزع بالتساوي بين النمط صغير الخلايا و النمط غير صغير الخلايا) [69]. حاليا لا تعتبر حالة إسعافيه لذلك يجب البدء بالتشخيص النسيجي الدقيق قبل العلاج .

و) الانصباب الجنبي :

يحدث الانصباب التاموري في 15% من المرضى ، معظم حالات الانصباب الجنبي لمرضى سرطان الرئة ورمية مع أن نصف المرضى فقط يمكن كشف خلايا ورمية في سائل الجنب ، يجب نفي الأسباب الأخرى حتى لا يحرم المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا من العلاج الجراحي من هذا العلاج .[70]

ز) الانصباب التاموري :

يحدث الانصباب التاموري في 15% من المرضى ، ولكن ثلث الحالات لا يتم تشخيصها . يجب الشك بهذا التشخيص في مرضى عسرة التنفس القلقين بدون نقص أكسجة.[67-68]

يمكن أن يحدث الانصباب كنتيجة للعلاج الشعاعي لذلك يجب عدم التسرع لافتراض النكس الورمي عند حدوث الانصباب .

و) تناذر بانكوست :

تنتج عن النمو الموضعي للسرطان الواقع في قمة الرئة مع غزو للنسيج المحيط ، يمكن أن تترافق بتناذر هورنر أو اعتلال الضفيرة العضدية . الألم كتفي أو في أعلى الصدر خاصة في مستوى الفقرتين الصدريتين العلويتين ، يمكن أن يسبب غزو هذه الفقرات انهدم فقري و انضغاط نخاع .

يمكن أن يجتاح الورم السلسلة الودية العلوية و يسبب ألم في الطرف العلوي مع وذمة .[67-68]

ح) الانتشار اللمفاوي :

تشخيص هذه الحالة صعب ، لأنها تدخل بتشخيص تفريقي مع ذات الرئة و التهاب الرئة الشعاعي .

تشخص بالتصوير الطبقي عالي الدقة مع تنظير القصبات . [71]

أعراض الانتشارات البعيدة :

ا) النقائل الدماغية :

سرطان الرئة هو أشيع أسباب النقائل الدماغية ، و تتوقف الأعراض على موضع و حجم النقائل و اختلاطاتها مثل النزف و الوذمة . يمكن أن تكون النقائل سحائية تتظاهر بصداع و شلول أعصاب قحفية تستدعي بزل السائل الدماغي الشوكي .

تشخص بالمرنان مع الحقن [72] .

ب) النقائل العظمية :

تحدث عند 25% من المرضى ، على الغالب تصيب العمود الفقري و العظام الطويلة القريبة .عند تشخيص النقائل العظمية يجب مسح العظام الحاملة للوزن للوقاية من الكسور المرضية . [72].

ج) النقائل الكبدية و الكظرية و العقد اللمفاوية داخل البطن :

تشيع النقائل الكبدية لمرضى سرطان الرئة ، و تسبب التعب و الغثيان و الألم البطني بدون ارتفاع في وظائف الكبد الّا في حالة النقائل المتعددة .

أما باقي النقائل الحشوية فمن الشائع اكتشافها صدفة أثناء التصوير الشعاعي .

المتلازمات نظيرة الورمية :

تصيب 10 -20 % من المرضى و في ما يلي جدول رقم (16) بأهم هذه المتلازمات [72] :

الغدية	العصبية	الهيكلية	الدموية والوعائية	متفرقات
فرط الكالسيوم	تناذر لامبرت-ايتون	تبقرط الأصابع	فقر الدم	الدنف السرطاني
نقص الصوديوم	الوهن العضلي	اعتلال العظام الضخامي الرئوي	انحلال الدم المناعي الذاتي	الحرارة
تناذر كوشينغ	اعتلال الأعصاب المحيطية	التهاب الجلد و العضلات	زيادة العدلات	ارتفاع التوتر الشرياني
التثدي	التنكس المخيخي	اعتلال العضلات	زيادة الحمضات	اعتلال الكلية الغشائي
ادرار الحليب	التهاب الدماغ	التهاب العضلات العديد	زيادة وحيدات النوى	
نقص السكر	متلازمة الرجل الصلب		فرط الصفيحات	
فرط هرمون النمو	اعتلال الشبكية		تناذر تروسو	
زيادة الكالسيتونين			التهاب الأوعية الدموية	
زيادة TSH			التهاب الشغاف التخثري	

جدول رقم (16) : أهم المتلازمات نظيرة الورمية المرافقة لسرطان الرئة القصبي .

الفصل السادس: التحديد المرحلي للسرطان القصبي

Staging

أولا: الفروقات بين النسخة السادسة من التصنيف المرحلي للسرطان القصبي و النسخة السابعة:

ا) النسخة السادسة من التصنيف النسيجي لسرطان الرئة القصبي غير صغير الخلايا (AJCC 6th edition) : [73]

	الورم البدئي Primary Tumor(T)
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي، أو الورم المثبت بوجود خلايا خبيثة في القشع أو الغسالة القصبية و لكن غير مرئي بالتصوير أو التنظير القصبي .
T0	لا دليل على الورم البدئي .
Tis	سرطانة داخل البشرة .
T1	الورم أقل أو يساوي 3سم بأكبر أبعاده، محاط بالجنبة الحشوية أو الرئة ، و بدون دليل على امتداده لأقرب من قصبة فصية بتنظير القصبات .
T2	الورم أكبر من 3سم بأكبر أبعاده ، أو بأي حجم لكن مع إصابة قصبة رئيسية (بعيدا عن المهماز ب 2سم أو أكثر)، أو يغزو الجنبة الحشوية ، أو مترافق مع ذات رئة انسدادية ممتدة الى منطقة السرة ، أو أي ترافق مع انخماص أو ذات رئة انسدادية و لكن يجب أن تكون أقل من كامل الرئة .
T3	الورم بأي حجم مع امتداد الى جدار الصدر (متضمنا أورام الثلم العلوي)، أو الى الحجاب الحاجز ، أو الجنبة المنصفية ، أو التامور الجداري ، أو أن الورم يصيب القصبة الرئيسية مع بعد أقل من 2 سم من المهماز دون أن يصيب المهماز ، أو ترافق مع انخماص أو ذات رئة انسدادية تصيب كامل الرئة .
T4	الورم بأي حجم مع غزو المنصف ، القلب ، الأوعية الكبيرة ، الرغامى ، المري ، جسم الفقرات ، أو المهماز ، أو مترافق مع انصباب جنبي أو تاموري خبيث ، أو عقيدات ورمية تابعة بنفس الفص الذي يحوي الورم .
	العقد اللمفاوية Regional Lymph Nodes(N)
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفاوية الناحية.
N0	لا انتقال الى العقد اللمفاوية الناحية.
N1	انتقال الى العقد اللمفية حول القصبية أو العقد السرية بالجهة نفسها أو كليهما متضمنة الامتداد المباشر.
N2	انتقال الى العقد اللمفية المنصفية بالجهة نفسها و/أو العقد اللمفاوية تحت المهمازية .
N3	انتقال الى العقد اللمفاوية المنصفية بالجهة المقابلة ، العقد السرية بالجهة المقابلة ، العقد اللمفية الأخمعية بنفس الجهة أو بالجهة المقابلة ، أو العقد اللمفية فوق الترقوة .
	الانتقالات Metastasis (M)
Mx	لا يمكن تقييم وجود انتقال.
M0	لا يعرف وجود انتقال .
M1	وجود انتقالات بعيدة .

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2	IB	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
M1	IV	IV	IV	IV

النسخة السادسة من التصنيف المرحلي لسرطان الرئة غير صغير الخلايا

ب) النسخة السابعة من التصنيف النسيجي لسرطان الرئة القصبي (AJCC 7th edition) :[74]

	الورم البدئي Primary Tumor(T)
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي، أو الورم المثبت بوجود خلايا خبيثة في القشع أو الغسالة القصبية و لكن غير مرئي بالتصوير أو التنظير القصبي .
T0	لا دليل على الورم البدئي .
Tis	سرطانة داخل البشرة .
T1	الورم أقل أو يساوي 3سم بأكبر أبعاده، محاط بالجنبة الحشوية أو الرئة ، و بدون دليل على امتداده لأقرب من قصبة فصية بتنظير القصبات . T1a ≥ 2سم ،2سم > T1b ≥ 2-3 سم
T2	**الورم 3-7 سم بأكبر أبعاده** ، أو بأي حجم لكن مع إصابة قصبة رئيسية (بعيدا عن المهماز ب 2سم أو أكثر)، أو يغزو الجنبة الحشوية ، أو مترافق مع ذات رئة انسدادية ممتدة الى منطقة السرة ، أو أي ترافق مع انخماص أو ذات رئة انسدادية و لكن يجب أن تكون أقل من كامل الرئة . 3سم > T2a ≥ 5سم ، 5سم < T2b ≥ 7سم.
T3	**الورم أكبر من 7سم** ، أو امتداد الى جدار الصدر (متضمنا أورام الثلم العلوي)، أو الى الحجاب الحاجز ، أو الجنبة المنصفية ، أو التامور الجداري ، أو أن الورم يصيب القصبة الرئيسية مع بعد أقل من 2 سم من المهماز دون أن يصيب المهماز ، أو ترافق مع انخماص أو ذات رئة انسدادية تصيب كامل الرئة **أو عقيدات منفصلة في نفس الفص الرئوي الذي يضم الورم الأصلي .**
T4	الورم بأي حجم مع غزو المنصف ، القلب ، الأوعية الكبيرة ، الرغامى ، المري ، جسم الفقرات ، أو المهماز ، أو اصابة العصب الحنجري الراجع ، **أو عقيدات منفصلة في فص رئوي آخر في نفس جهة الورم الأصلي .**
	العقد اللمفاوية Regional Lymph Nodes(N)
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفاوية الناحية.
N0	لا انتقال الى العقد اللمفاوية الناحية.
N1	انتقال الى العقد اللمفية حول القصبية أو العقد السرية بالجهة نفسها أو كليهما متضمنة الامتداد المباشر.
N2	انتقال الى العقد اللمفية المنصفية بالجهة نفسها و/أو العقد اللمفاوية تحت المهمازية .
N3	انتقال الى العقد اللمفاوية المنصفية بالجهة المقابلة ، العقد السرية بالجهة المقابلة ، العقد اللمفية الأخمعية بنفس الجهة أو بالجهة المقابلة ، أو العقد اللمفية فوق الترقوة .
	الانتقالات Metastasis (M)
Mx	لا يمكن تقييم وجود انتقال.
M0	لا يعرف وجود انتقال .
M1	**M1a :** عقيدات رئوية منفصلة في الرئة الأخرى ، **أو عقيدات جنبية أو انصباب جنب ورمي أو انصباب تامور ورمي .** **M1b :** وجود انتقالات بعيدة .

	N0	**N1**	**N2**	**N3**
T1a,b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a	IB	**IIA**	IIIA	IIIB
T2b	**IIA**	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4	**IIIA**	**IIIA**	IIIB	IIIB
M1a,b	IV	IV	IV	IV

جدول يوضح النسخة السابعة للتصنيف النسيجي المرحلي لسرطان الرئة صغير الخلايا و غير صغير الخلايا و الكارسينوئيد (AJCC 7th ED)

ان ظهور التصنيف الجديد يعود الى المشاكل في التصنيف السادس الذي كان يجمع مجموعات انذارية مختلفة من المرضى تحت مجموعة واحدة ، لذلك أعيد تعريف T , M حسب الانذار و أعيد تعريف التصنيف المرحلي حسب الإنذار أيضا .

في ما يلي جدول رقم (17) بالفرق بين التصنيف السادس والسابع حسب دراسات راجعة :

	Suzuki[75]	Klikovits[76]	Fukui[77]	Strand[78]
المرحلة	حجم العينة 1632 مريض	حجم العينة 145 مريض	حجم العينة 1556 مريض	حجم العينة 1885مريض
IA	-	-	-	-
IB	%3,5-	%30-	%5,8-	%11,2-
IIA	%7,1+	%283,3+	%8,4+	%16,3 +
IIB	%1,2+	%70,7-	%2,5-	%5,9-
IIIA	%6,1+	%31,4+	%3,9+	%6,2+
IIIB	%12,8-	%36,4-	%5,2-	%2,9-
IV	%2+	%33,3-	%1,2+	%2,5-

جدول رقم (17) : تغير التصنيف المرحلي لسرطان الرئة حسب التصنيف الجديد في عدة دراسات راجعة .

من الجدول السابق يمكن ملاحظة عدة نقاط مشتركة بين مختلف الدراسات :

- **انخفاض نسبة المرضى في المرحلة IIIB :** يعود ذلك الى اعادة تصنيف مرضى الانصباب الورمي الى المرحلة الرابعة IV ، و اعادة تعريف مرضى النقائل الرئوية في نفس الفص الرئوي المصاب الى T3 ، كما جرى اعادة تصنيف مرضى (T4No , T4N1) من IIIB الى IIIA .
- **ارتفاع نسبة المرضى في المرحلة IIIA :** يعود ذلك الى اعادة تصنيف مرضى (T4N0, T4N1) من IIIB الى IIIA و زيادة عدد الأورام المصنفة T3 بسبب ضم الأورام التي يفوق حجمها 7سم ، و النقائل الرئوية في نفس الفص الرئوي الى تعريف T3 .
- **ارتفاع نسبة المرضى في المرحلة IIA :** يعود ذلك لإعادة تعريف IIA ليشمل مرضى (T2aN1 , T2bN0).
- **انخفاض نسبة المرضى في المرحلة IB :** يعود ذلك لضم مرضى (T2bN0) الى IIA .

ثانيا : توزع حالات سرطان الرئة حسب التصنيف المرحلي النسيجي :

عموما، يتم تشخيص سرطان الرئة في مراحل متأخرة غير جراحية (IIIB , V) في معظم الدراسات و الجدول التالي رقم (18) يوضح ذلك :

	سرطان موضع (I,II)	سرطان متقدم موضعيا(III)	سرطان نقائلي (IV)	غير محدد
الولايات المتحدة[79]	%16	%35	%41	%8
دراسة مجلس التعاون[3]	%20,3	%33,3	%38,4	%8,4
دراسة مشفى الأسد[56]	%18,74	%42,53	%38,37	%0

جدول رقم (18) : توزع حالات سرطان الرئة حسب التصنيف المرحلي السادس في عدة دراسات .

ثالثا : تصنيف سرطان الرئة صغير الخلايا :[81]

يمتلك سرطان الرئة صغير الخلايا تصنيفا خاصا الى مرض محدود الدرجة (LIMITED STAGE DISEASE) و سرطان ممتد الدرجة (EXTENSVE STAGE DISEASE) .

خضع تعريف المرض محدود الانتشار الى عدة تغيرات حسب المجموعة البحثية نظرا لاختلاف انذار المرض باختلاف هذه التعريفات .

الجدول التالي يوضح ذلك :

أسم التصنيف	تعريف المرض محدود الدرجة	MST (mo.)	2-yr survival(%)
VALSG	المرض محدود في نصف الصدر و يمكن حصره بحقل شعاعي واحد .	12	14
IASLG	يتضمن النقائل للعقد المنصفية و فوق الترقوة بالجهتين و انصباب جنبي أحادي الجانب .	12	17
TORENTO	غياب الضخامات العقدية أو انصباب الجنب	15.7	51
MARBURG	ضخامات عقدية منصفية و سرية و فوق الترقوة في جهة الرئة المصابة فقط ، شلل العصب الحنجري أو الحجابي ، انخماص رئوي و انصباب جنبي صغير الكمية سلبي الخلايا الورمية .	12	20

VALSG, Veteran Administration lung Study group ; IASLG, International Association for the study of lung cancer

نهاية الدراسة النظرية

الدراسة العملية

هدف الدراسة:

دراسة واقع سرطان الرئة القصبي في مشفى البيروني الجامعي للوقوف على خصائصه السريرية و النسيجية و الوبائية بما يعكس واقع سرطان الرئة في سورية حيث يمثل مشفى البيروني الجامعي أكبر مركز لعلاج الأورام في سوريا .

المرضى وطريقة الدراسة :

دراسة مستقبلية لكل مرضى سرطان الرئة القصبي المراجعين لمشفى البيروني ابتداء من شهر تشرين الثاني 2008 وحتى نهاية تشرين الأول 2009 .

شملت الدراسة 801 مريضا تم استجوابهم سريريا مع اجراء كافة الدراسات النسيجية و الشعاعية كالطبقي المحوري للصدر والبطن و ومضان العظام والمرنان للدماغ و ذلك للتحديد الدقيق للنمط النسيجي و المرحلة السريرية للورم .

تم تصميم استمارة بحث خاصة بكل مريض يتم ملؤها منذ قبول المريض و تستكمل تدريجيا حتى نهاية الاجراءات التشخيصية التي يحتاجها المريض .

مشفى البيروني الجامعي :

وحدة أمراض الرئة :

استمارة خاصة بالمرضى المصابين بتنشؤات الرئة

الاسم : العمر: الجنس: المهنة :

مكان الاقامة (المحافظة) : رقم الاضبارة:

العادات الشخصية : مدخن : نعم \ لا عدد السجائر يوميا : المدة :

الأعراض السريرية المتعلقة بالنمو الموضعي للورم :

سعال : نفث دم : زلة تنفسية : أعراض تنفسية انتانية :

قشع : أعراض أخرى :

الأعراض الناجمة عن الغزو المباشر للبنى المجاورة :

ألم صدري : بحة صوتية : عسرة بلع :

تناذر انسداد أجوف علوي : تناذر بانكوست : تناذر هورنر :

سطام تاموري :

الأعراض الناجمة عن الانتشار الجهازي للورم :

الام عظمية : أعراض عصبية مركزية :

نقص شهية : تبقرط أصابع :

نقص وزن : (> 10 %) :

الورم مكتشف مصادفة:

المدة الوسطية لظهور الأعراض قبل التشخيص :

النمط النسيجي :

1- small cell :

2- large cell:

3- carcinoid :

4- adenocarcinoma :

5- squamous cell carcinoma :

6- Bronahoalveolar :

7- other:

التصنيف المرحلي حسب TNM : (مع التفصيل) :

1) الورم البدئي : (T) :

2) العقد المصابة : (N) :

3) النقائل البعيدة : : (M)

العظام : الكبد : الكظر : رئة أخرى : فص رئوي اخر :

دماغ : أماكن أخرى : انتقالات متعددة :

المرحلة : Stage :

التوزع التشريحي للورم :

رئة يمنى : رئة يسرى : محيطي : مركزي :

نتائج الدراسة و مناقشتها :

1-الوبائيات والحدوث :

1,1- الأهمية النسبية لسرطان الرئة بالنسبة لبقية السرطانات في مشفى البيروني :

بلغ عدد المرضى الجدد الذين راجعوا مشفى البيروني الجامعي عام 2009 حسب مكتب القبول 10064 مريضا ، 5033 من النساء و 5031 من الرجال و بالتالي كانت الحالات مناصفة بين الرجال و النساء .

سرطان الثدي هو الأكثر شيوعا عند النساء (36,62%) ، يتلوه خباثات الدم واللمفوما (10,35%) و أخيرا الدرق (9,97%).

عند الرجال سرطان الرئة هو الأكثر شيوعا عند فصل خباثات الدم عن اللمفوما (13,7%) ،أما عند عدم فصل خباثات الدم عن اللمفوما فان الأخير هو الأكثر شيوعا بنسبة (16,49%) ، و يمثل سرطان البروستات ثالث أكثر السرطانات شيوعا (7,15%).

لا بد من ذكر أن أورام الرأس و العنق مجتمعة تمثل 11,4% للجنسين و لكن لم توضع في الجدول السابق نظرا لأنها تضم كل سرطانات الرأس و العنق بدون تفصيل ، أيضا يلاحظ ارتفاع نسبة السرطانات العصبية 5,02% للجنسين و

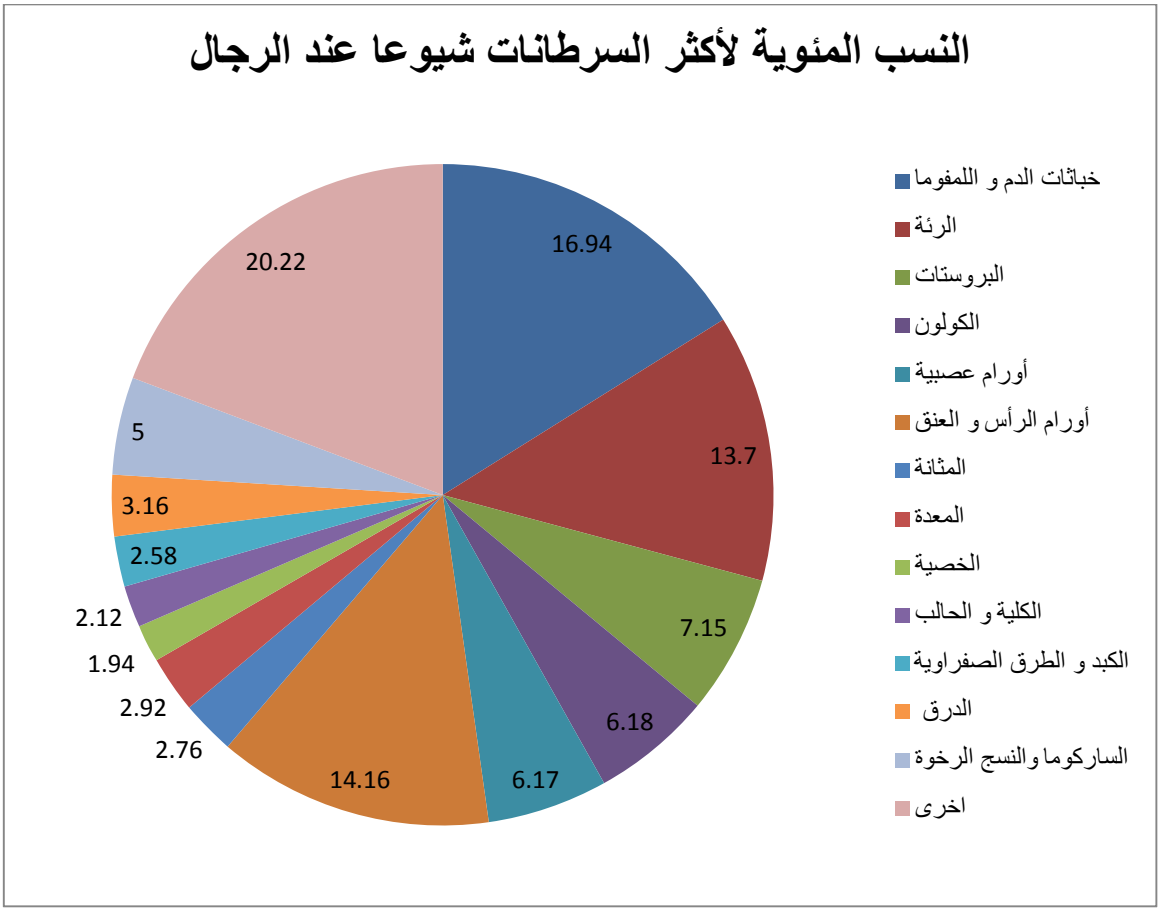
خامس أشيع السرطانات عند الرجال ، و سبب ذلك يعود الى أن هذه السرطانات علاجها الأساسي شعاعي و جراحي لذلك معظم الحالات تحول للبيروني لكونه المشفى العام الوحيد الذي يضم وحدة للعلاج الشعاعي.

الجدول رقم (1) يوضح أكثر السرطانات شيوعا عند الجنسين للمرضى المراجعين لمشفى البيروني .

رجال	النسبة المئوية	نساء	النسبة المئوية
خباثات الدم و اللمفوما	%16,49	الثدي	%36,62
الرئة	%13,7	خباثات الدم و اللمفوما	%10,35
بروستات	%7,15	الدرق	%9,97
الكولون	%6,18	الرحم	%5,38
أورام عصبية	%6,17	الكولون	%4,68
الساركوم و النسج الرخوة	%5	أورام عصبية	%4,11
الدرق	%3,16	الرئة	%3
المعدة	%2,92	الساركوم و النسج الرخوة	%2,68
المثانة	%2,76	مبيض	%2
الكبد و الطرق الصفراوية	%2,58	معدة	%1,86
الكلية و الحالب	%2,12	كبد و طرق صفراوية	%1,5
خصية	%1,94	كلية و حالب	%1
أورام الرأس و العنق	%14,16	مثانة	%0.65
		أورام الرأس و العنق	%8,68
أخرى	%15,7	أخرى	%7,52

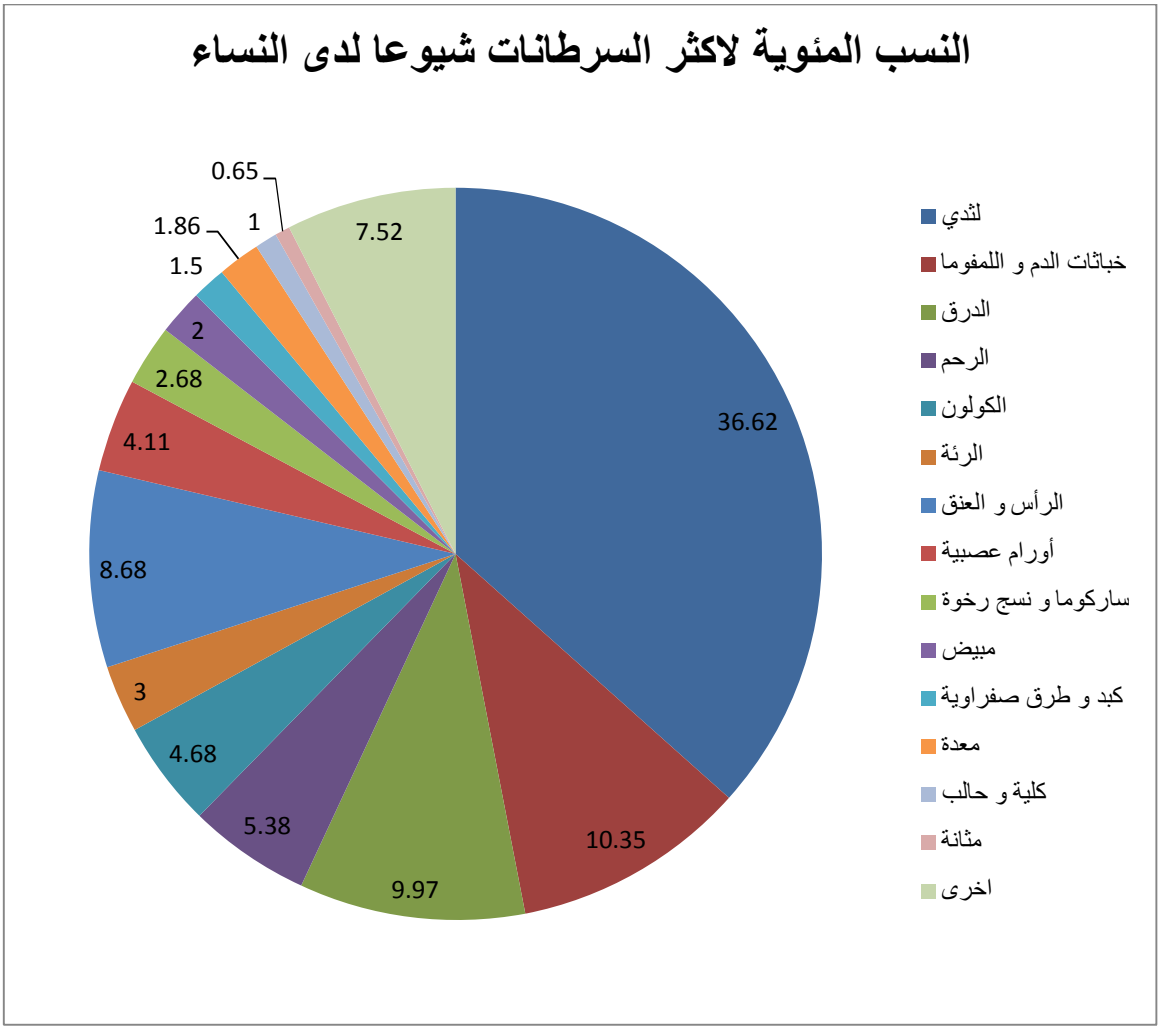
جدول رقم (1): النسب المئوية لأكثر السرطانات شيوعا للرجال والنساء للمرضى المراجعين لمشفى البيروني الجامعي للعام 2009.

المخططان التاليان رقم (1) و رقم (2) يوضحان أكثر السرطانات شيوعا عند الرجال و النساء على التوالي .



مخطط بياني رقم (1) : النسب المئوية لأكثر السرطانات شيوعا عند الرجال المراجعين لمشفى البيروني عام 2009.

المخطط البياني رقم (2) يوضح أكثر السرطانات شيوعا لدى النساء المراجعات لمشفى البيروني الجامعي عام 2009.



مخطط بياني رقم (2) : النسب المئوية لأكثر السرطانات شيوعا عند النساء المراجعين لمشفى البيروني عام 2009

الجدول التالي رقم (2) يلخص توزع السرطانات على مختلف أجهزة الجسم عند الجنسين :

الجهاز	النسبة المئوية
الثدي	%18,94
خباثات الدم و اللمفوما	%13,48
الجهاز الهضمي	%11,60
الرأس و العنق	%11,42
الرئة	%7,5
الدرق	%6,92
الأورام العصبية و السحائية	%5,12
الجهاز التناسلي الذكري	%4,55
الجهاز التناسلي الأنثوي	%4
الساركوم و النسج الرخوة	%3,88
الجهاز البولي	%3,3
أخرى	%16,29

جدول رقم (2) : النسب المئوية لأكثر السرطانات شيوعا لدى المرضى الجدد المراجعين لمشفى البيروني خلال العام 2009 .

2,1) توزع المرضى المراجعين لمشفى البيروني الجامعي على المحافظات عام 2009:

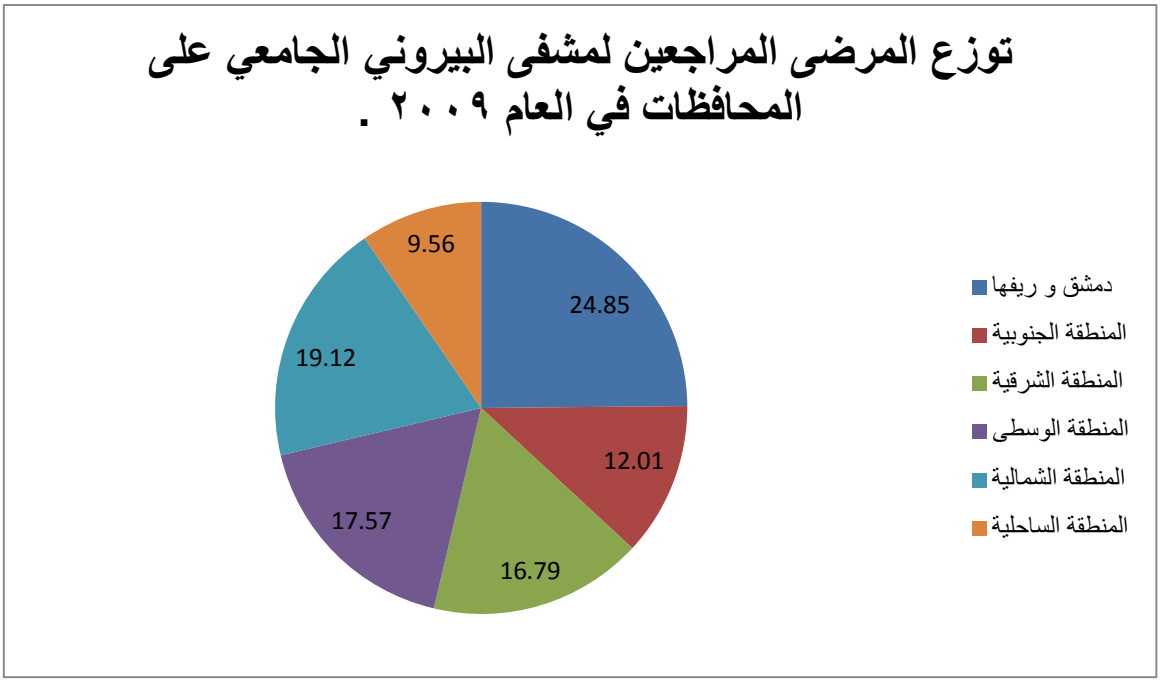
بالنسبة لتوزع السرطانات على مختلف المحافظات فالجدول التالي رقم (3) يوضح :

	عدد الحالات	النسبة المئوية	تعداد السكان (بالألف)	معدل الحدوث لكل 100000نسمة
دمشق و ريفها	2501	%24,85	4260	**58,09**
المنطقة الجنوبية	1218	%12,01	1376	**88,51**
المنطقة الشرقية	1690	%16,79	3413	**49,51**
المنطقة الوسطى	1769	%17,57	3210	**55,11**
المنطقة الشمالية	1923	%19,12	5900	**32,6**
المنطقة الساحلية	963	%9,56	1721	**55,95**
المجموع	**10064**	**%100**	**19880**	

جدول رقم (3) : توزع المرضى المراجعين لمشفى البيروني عام 2009 على المحافظات .

يلاحظ أن معدل الحدوث الأعلى في المنطقة الجنوبية بمعدل 88,51 لكل 100000 نسمة بفارق كبير حتى عن دمشق و ريفها و يفسر ذلك بالقرب الجغرافي من مشفى البيروني و غياب المشافي المتخصصة في المنطقة و ربما عوامل بيئية و وراثية يجب بحثها .

المخطط البياني رقم (3) يوضح ذلك :



مخطط بياني رقم (3) : النسب المئوية لتوزع المرضى المراجعين لمشفى البيروني على المحافظات السورية عام 2009.

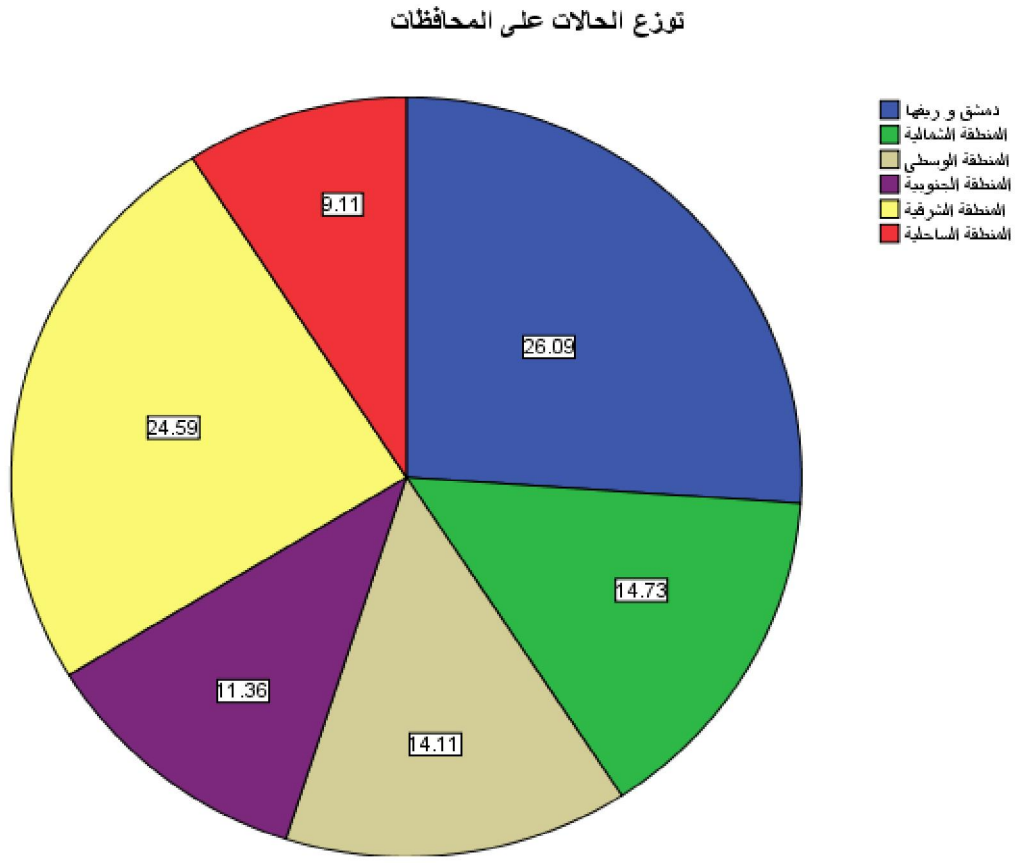
3,1- توزع مرضى سرطان الرئة حسب المناطق الجغرافية السورية :

تم تقسيم المرضى الى ست مجموعات جغرافية وهي : دمشق و ريفها ، المنطقة الشمالية (حلب و ادلب) ، المنطقة الجنوبية (درعا و السويداء و القنيطرة) ، المنطقة الوسطى (حمص و حماة) ، المنطقة الساحلية (اللاذقية و طرطوس) ، و المنطقة الشرقية (دير الزور ، الرقة ، الحسكة) .

تم توزيع المرضى على الجدول رقم (4) و المخطط الملحق (4) :

المنطقة الجغرافية	عدد الحالات	النسبة المئوية
دمشق و ريفها	209	26.1
المنطقة الشمالية	118	14.7
المنطقة الوسطى	113	14.1
المنطقة الجنوبية	91	11.4
المنطقة الشرقية	197	24.6
المنطقة الساحلية	73	9.1
المجموع	**801**	**100**

جدول رقم (4) : جدول يوضح توزع مرضى سرطان الرئة المراجعين لمشفى البيروني .



مخطط بياني رقم (4): توزع مرضى سرطان الرئة على المحافظات .

بحساب عدد حالات حدوث سرطان الرئة المراجعين لمشفى البيروني نسبة للتعداد السكاني للمحافظات تم توزيع الحالات على الجدول رقم (5) :

المنطقة الجغرافية	عدد الحالات	حساب عدد الحالات نسبة للتوزع السكاني للمحافظات
دمشق و ريفها	209	4,72
المنطقة الشمالية	118	2,9
المنطقة الوسطى	113	3,40
المنطقة الجنوبية	91	6,36
المنطقة الشرقية	197	5,54
المنطقة الساحلية	73	4,41
المجموع	801	**لكل 100 ألف شخص**

جدول رقم (5) : التوزع النسبي لحالات سرطان الرئة حسب التوزع السكاني للمحافظات .

يلاحظ من الجدول أن المنطقة الجنوبية و الشرقية هي الأعلى مما يعكس عدة عوامل أهمها اختلاف أنماط التدخين بين المحافظات ، توفر مراكز العلاج داخل المحافظات ، و أيضا احتمال وجود عوامل وبائية أخرى حيث توجد في هذه المحافظات كميات كبيرة من اليورانيوم و بالتالي احتمال انطلاق كميات كبيرة من غاز الرادون و تراكمه في المنشآت السكنية ، لذلك يقترح دراسة تركيز غاز الرادون في المساكن في هذه المحافظات .

4,1) محاولة تقدير نسبة مرضى مشفى البيروني الجامعي بالنسبة الى مجمل المرضى :

لا يمكن حساب معدل الحدوث لسرطان الرئة في سورية من هذه الدراسة نظرا لأن المشفى لا يستقبل كامل المرضى ، لذلك سنقدر هذا المعدل بأخذ الوسطي في الأردن و لبنان ثم ننسب معدل الحدوث في مشفى البيروني الى معدل الحدوث المقدر، علما أنه اجراء مقبول بحثيا نظرا أن مركز أبحاث السرطان التابع لمنظمة الصحة العالمية قام بحساب مشابه بأخذ وسطي معدل الحدوث في العراق و الأردن لتقدير المعدل في سوريا .

في ما يلي جدول يوضح التقديرات :

	معدل الحدوث لكل 100000 شخص	معدل الحدوث المصحح للعمر لكل 100000 شخص
الأردن [4]	7	10
لبنان[5]	19,2	21
تقدير المعدل في سوريا	13,1	15,5
المعدل في سوريا حسب Globocan 2008 [1]	3,1	6,1
معدل الحدوث لسرطان الرئة للمرضى المراجعين لمشفى البيروني	3,98	5,63
نسبة معدل الحدوث في مشفى البيروني الى معدل الحدوث السوري	%30,38	%36,32

جدول رقم (6) : حساب حجم تمثيل مرضى سرطان الرئة في مشفى البيروني لمجمل المرضى السوريين .

من الجدول السابق يلاحظ أن مشفى البيروني يستقبل ما لا يقل عن ثلث المرضى في سوريا ، علما انه تقدير محافظ لأن المتوسط المحسوب لمعدل الحدوث اعتمد على معدل الحدوث اللبناني الذي يعد من الأعلى في العالم العربي .

اذا أخذنا بعين الاعتبار أن السجل الوطني للسرطان في سورية يعتبر مرضى مشفى البيروني يمثلون 70% من المرضى الموجودين في السجل فمن الطبيعي السؤال عن حجم تمثيل هذا السجل لكل المرضى السوريين ، فاذا قبلنا

بالنسبة لمرضى سرطان الرئة بأن مرضى مشفى البيروني لا يتجاوزون ثلث المرضى السوريين فان النتيجة أن السجل الوطني للسرطان لا يمثل أكثر من 50% من كل المرضى السوريين المصابين بسرطان الرئة .

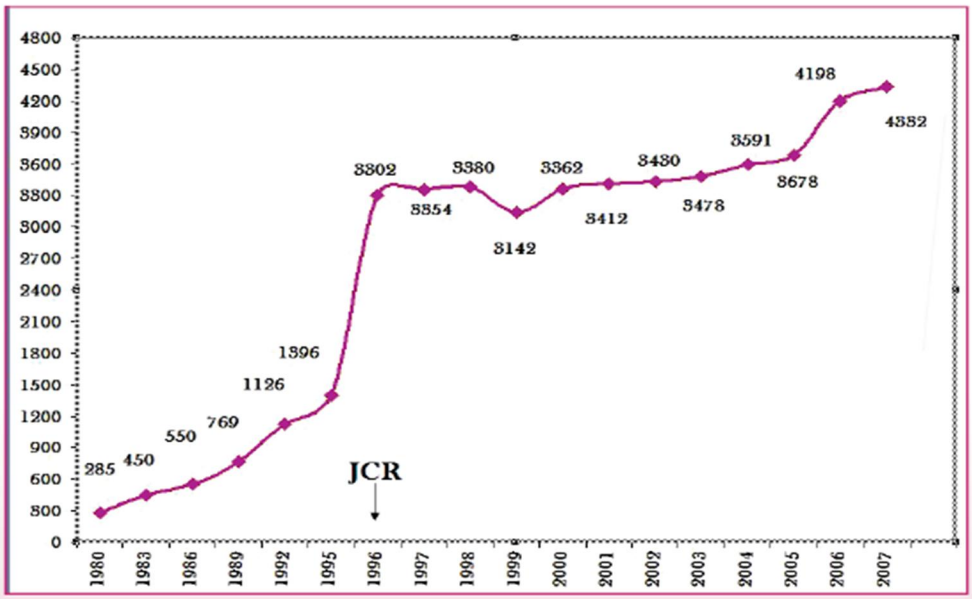
يمكن ملاحظة نفس التناقض عند دراسة السجل الوطني للسرطان في الأردن ، فقبل 1996 اعتمد السجل على احصائيات المشافي العامة (Hospital based) و كان عدد مرضى السرطان المسجلين عام 1996 يصل الى 1396 مريض ، في العام 1997 جرى اعتماد على الاحصائيات السكانية (Population based) فوصل عدد المرضى المسجلين الى 3302 و هو ثلاثة أضعاف الرقم السابق تقريبا .

ان هذه الفجوة طبيعية فنسبة من المرضى السوريين لا يتم تشخيصها أصلا ، و نسبة أخرى لا يتم علاجها في المشافي المعتمدة من السجل الوطني للسرطان كمشافي القطاع الخاص أو المشافي العامة التي لا تبلغ السجل الوطني للسرطان بالنتائج ، أو المرضى الذين يعالجون خارج القطر .

هناك اشكالية أخرى في الدراسات السورية هي امكانية أن يراجع المريض عدة مشافي للعلاج فكثير من المرضى خضع للعلاج الجراحي في مشفى الأسد الجامعي مثلا ، ثم تلقى العلاج الكيماوي في المحافظة التي يعيش فيها ثم تحول لمشفى البيروني للعلاج الشعاعي لذلك يمكن احتساب نفس المريض أكثر من مرة ، هذه الاشكالية يمكن التعامل معها بإعطاء المريض رقم وطني للسرطان يراجع به مختلف المشافي .

المخطط البياني رقم (5) يوضح تطور السجل الوطني للسرطان في الأردن :[4]

Figure (3) Trends of cancer in Jordan , 1980-2007



مخطط بياني رقم (5) : نمو أعداد المرضى المسجلين في السجل الوطني للسرطان في الأردن .

5,1) حساب معدل الحدوث المعدل للعمر لمرضى مشفى البيروني الجامعي : [80]

تم حساب معدل الحدوث المرتبط بالعمر لمرضى مشفى البيروني الجامعي في الجدول (7) بهدف تقدير حجم تمثيل مرضى مشفى البيروني بالنسبة لبقية المرضى ، بعد أخذ معدل حدوث حسابي بحساب متوسط معدل الحدوث في الأردن ولبنان. تم حساب معدل الحدوث المعدل للعمر بعد أخذ التعداد السكاني في المحافظات من موقع المكتب المركزي للإحصاء ، و تم أخذ التعداد العالمي المعياري من مرجع (Doll et al. 1996) ، و استخدام المعادلة :

$$ASR\ of\ patients\ admitted\ to\ AL-Beyrouni\ hospital = \frac{\sum_{i=1}^{A} Ai\ \times Wi}{\sum_{i=1}^{A} Wi} = \frac{563178}{100000}$$

$$= 5.63178\ .$$

العمر	عدد الحالات	التعداد السكاني لنفس المجموعة العمرية (بالألف)	معدل الحدوث الخاص بالعمر (لكل 100 ألف نسمة) A_i	التعداد العالمي المعياري w_i	$A_i \times w_i$
40-30 سنة	18	2481	0,725	12000	870
50- 41 سنة	151	1883	8,02	12000	96240
60- 51 سنة	258	1195	21,59	9000	194310
70-61 سنة	244	1148	32,578	11000	358358
80- 71 سنة	101				
90-81 سنة	29				
المجموع					563178

جدول رقم (7) : حساب معدل الحدوث المصحح للعمر لمرضى سرطان الرئة المراجعين لمشفى البيروني الجامعي .

6,1)حساب المعدل التراكمي و الخطر التراكمي :(Cumulative rate and Cumulative risk)

تم هذا الحساب بافتراض أن معدل الحدوث في سوريا هو ثلاثة أضعاف معدل الحدوث للمرضى المراجعين لمشفى البيروني و بالتالي تم أخذ ثلاثة أضعاف المرضى في كل مجموعة عمرية .

المجموعة العمرية الأخيرة 61-90 سنة طولها 30 سنة ، و السبب أن موقع المكتب المركزي للإحصاء لا يفصل في الأعمار بعد عمر 65 سنة بل يضع هذه المجموعة تحت عنوان واحد +65 سنة .

تم حساب المعدل باستخدام المعادلة التالية[165] :

$$Cumulative\ rate(\ 0-90) = \sum_{i=1}^{A} Ai\ \times Ti = 3843.07$$

المعدل التراكمي للإصابة بسرطان الرئة في سوريا للشريحة العمرية (0-90سنة) هو 3843,07 لكل 100000 نسمة ، أي **3,84 % .**

تم حساب الخطر التراكمي باستخدام المعادلة التالية :

$$Cumulative\ Risk\ (\ 0-90) = 100\ \times [\ 1-\exp(\ -cum.\frac{rate}{100})] = 3.767\%$$

يمكن أيضا حسب التغاير و الخطأ المعياري للمعدل التراكمي حسب الصيغ التالية:

$$Var\ (Cum, Rate) = \sum_{i=1}^{A} a_i \times \frac{t_i^2}{n_i} = 0.0834\ per\ 100000.$$

$$S.e.(Cum.rate) = \sqrt{0.0000834}\ per\sqrt{100} \approx 0.1\%$$

العمر	عدد الحالات	ضرب عدد الحالات ب 3	التعداد السكاني لنفس المجموعة العمرية (بالألف)	معدل الحدوث الخاص بالعمر (لكل 100 ألف نسمة) a_i	طول المجموعة العمرية t_i	$a_i \times t_i$	$a_i \times t_i^2/n_i$
40-30 سنة	18	54	2481	2,175	10	21,75	0,0000876
50- 41 سنة	151	453	1883	24,06	10	240,6	0,0012777
60- 51 سنة	258	774	1195	64,77	10	647,7	0,00542
70-61 سنة	244	732	1148	97,734	30	2932,02	0,07662
80- 71 سنة	101	303					
90-81سنة	29	87					
المجموع	801	2403				3843,07	0,0834

جدول (8) : حساب تقدير المعدل التراكمي و الخطر التراكمي لحدوث سرطان الرئة .

الخلاصة :

جرى تقدير معدل الحدوث في سوريا أنه 13,1 لكل 1000000نسمة ، و معدل الحدوث المصحح للعمر 15,5 و ذلك بحساب المتوسط الحسابي لمعدلي الحدوث في الأردن و لبنان ، و بناء على ذلك جرى تقدير أن المرضى المراجعين للبيروني يمثلون ثلث المرضى السوريين .

بناء على هذا التقدير جرى حساب معدل الحدوث التراكمي من عمر 0الى 90سنة و قدر ب 3,84% و بغياب أسباب أخرى للموت فان احتمال اصابة المواطن السوري بسرطان الرئة منذ الولادة الى عمر 90سنة يصل الى 3,767% بخطأ معياري يصل الى 0,1% .

7,1- توزع حالات السرطان الرئوي حسب المجموعات العمرية :

توزعت أعمار المرضى في العينة كما هو في الجدول (9) و المخطط المرفق :

العمر	عدد الحالات	النسبة المئوية	الاتحاد الأوروبي[1]
≤ 40 سنة	18	2,2	1
41 -50 سنة	151	18,9	3,5
51 -60 سنة	258	32.2	15,5
61-70 سنة	244	30,5	33,2
71 -80 سنة	101	12,6	46,8
>80 سنة	29	3,6	
المجموع	**801**	**100**	**100**

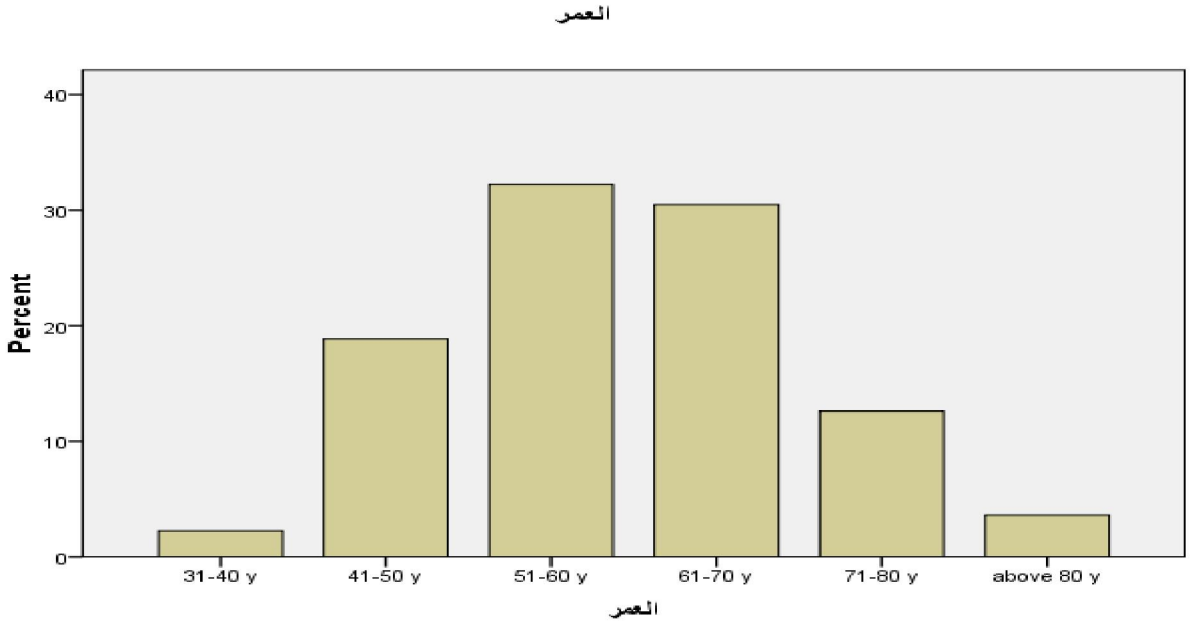
جدول رقم (9) : توزع مرضى سرطان الرئة على الشرائح العمرية.

ان الوسيط للأعمار للإصابة هو 51-60 سنة و بدون فروق بين الرجال والنساء . يلاحظ أن حوالي ثلثي الحالات بين 51 – 70 سنة ، و يختلف هذا عن نمط الاصابة في الولايات المتحدة و أوروبا حيث 80% من الاصابات تحدث بأعمار فوق 60 سنة ، بينما في دراستنا حوالي 46% فقط من الاصابات تحدث فوق ال 60 سنة .

ان حدوث المرض عند شرائح عمرية أصغر يعود الى عدة عوامل محتملة مثل ارتفاع متوسط الأعمار في الدول المتقدمة ، ارتفاع معدلات الشيخوخة بالإضافة الى انماط التدخين المختلفة كالبدء المبكر بالتدخين في مجتمعاتنا .

أيضا يلاحظ أن حوالي 21,1% من المرضى كانوا بأعمار أقل من 50 سنة لذا يجب عدم التساهل في البحث عن سرطان الرئة حتى في الشرائح متوسطة العمر من السكان .

المخطط البياني رقم (5) يظهر توزع المرضى حسب المجموعات العمرية :



مخطط بياني رقم (5) : توزع مرضى سرطان الرئة على الشرائح العمرية .

التدخين و سرطان الرئة عند مرضى مشفى البيروني الجامعي

1,2- نسبة انتشار التدخين بين مرضى سرطان الرئة :

بلغ عدد المدخنين في الدراسة 721 مريضا بنسبة تعادل 90% من مرضى العينة وهو يتقارب مع دراسة مشفى الأسد الجامعي (87,7 %) [113] ، و معظم الدراسات العالمية .

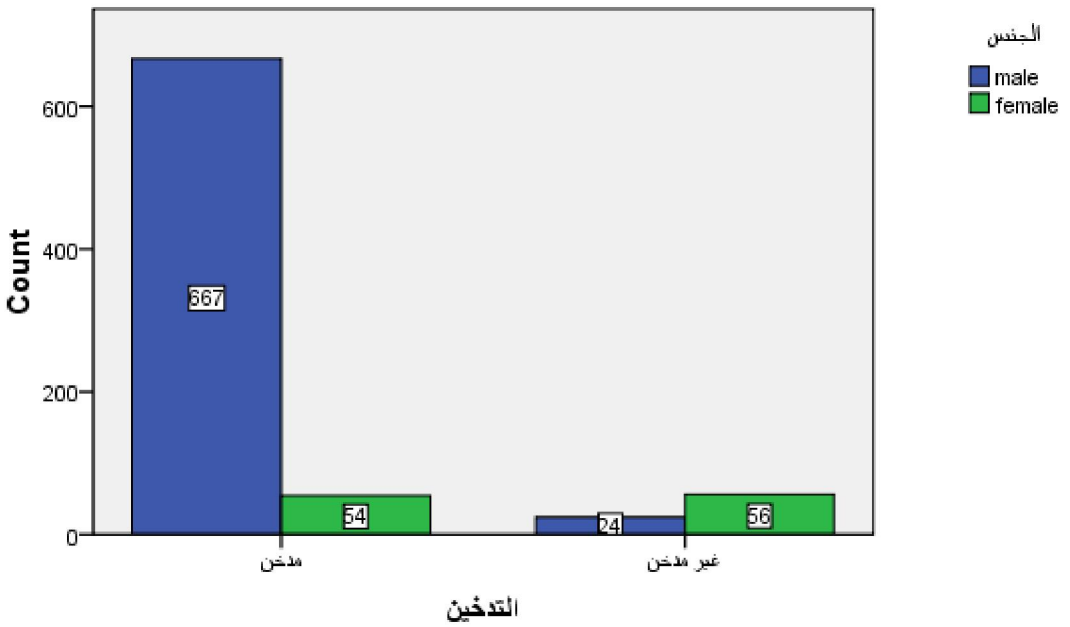
الجدول رقم (10) و المخطط (6) يوضح توضح توزع المدخنين حسب الجنس :

	رجال	نساء	المجموع
مدخن	667	54	721
غير مدخن	24	56	80
المجموع	691	110	801

جدول رقم (10) : توزع حالات سرطان الرئة حسب الجنس و التدخين .

يلاحظ من الجدول أن أكثر من 95% من الرجال في العينة كانوا من المدخنين بينما أقل من 50% من النساء كن مدخنات و سنلاحظ انعكاس أنماط التدخين على الأشكال النسيجية للإصابة و افتراقها بين الجنسين .

في ما يلي المخطط يوضح هذا التوزع :



مخطط بياني رقم (6): توزع حالات سرطان الرئة حسب الجنس و التدخين .

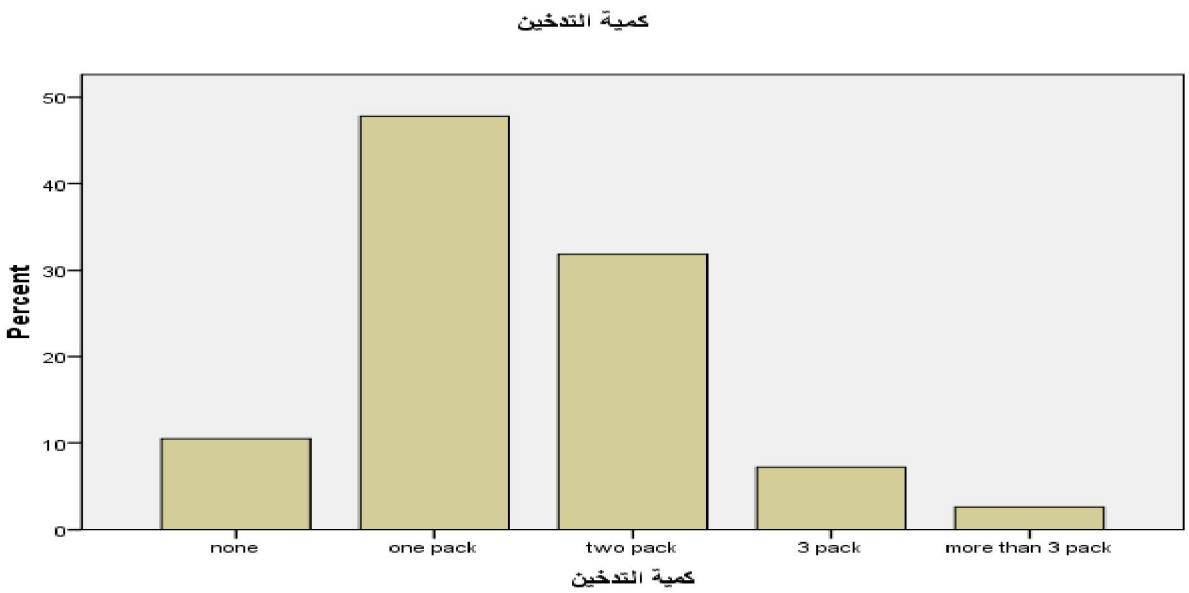
2,2- توزع أنماط التدخين :

اولا : من حيث الكمية :

معظم المرضى كانوا من المدخنين بنسبة 90% و الجدول (11) و المخطط الذي يليه (7) يوضح التوزع :

	التكرار	النسبة المئوية	النسبة التراكمية
غير مدخن	80	%10	%10
20-1 سيجارة	385	%48	%58
40-21 سيجارة	256	%32	%90
60-41 سيجارة	59	%7,4	%97,4
أكثر من 60 سيجارة	21	%2,6	%100
المجموع	**801**	**%100**	

جدول (11): توزع حالات سرطان الرئة حسب كمية التدخين .



مخطط بياني رقم(7): توزع حالات سرطان الرئة حسب كمية التدخين .

يلاحظ أن حوالي نصف المرضى يدخنون أقل من 20 سيجارة في اليوم و هي الشريحة الأكبر .

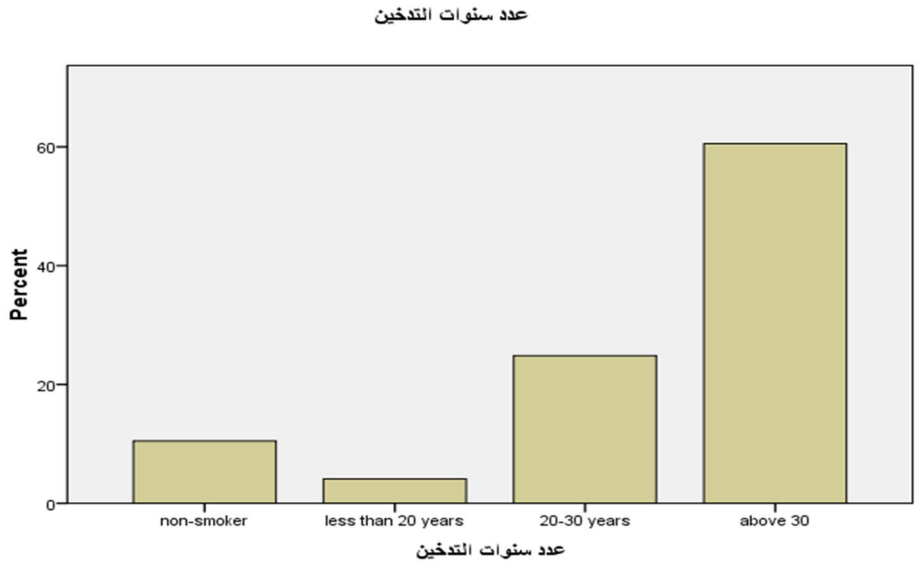
ثانيا : مدة التدخين :

تصل نسبة المدخنين لأكثر من 30سنة الى 60,5 % من مرضى الدراسة ، و هذا ينسجم مع الدراسات العالمية التي تعتبر أن معدلات انتشار سرطان الرئة اليوم تتناسب مع معدلات و أنماط التدخين السائدة منذ أكثر من 30سنة و لكن دقة الأرقام يجب أخذها بحذر لأن الكثير من المرضى لا يحدد بدقة زمن البدء بالتدخين او يميل الى التقليل من المدة ، و الجدول التالي (12) يبين التوزع :

	التكرار	النسبة المئوية	النسبة التراكمية
غير مدخن	80	%10	%10
أقل من 20سنة	37	%4,7	%14,7
20-30سنة	199	%24,8	%39,5
أكثر من 30 سنة	485	%60,5	%100
	801	%100	

جدول (12) : توزع حالات سرطان الرئة حسب مدة التدخين .

و المخطط التالي (7) يوضح التوزع :



مخطط بياني رقم (7): توزع حالات سرطان الرئة حسب مدة التدخين .

ثالثا: العلاقة بين درجة تقدم المرض و عادات التدخين :

تمت دراسة هذه العلاقة بتقسيم المرض الى مجموعتين : مرض متقدم (IIIB , IV) و مرض غير متقدم للباقي (IA, IB, IIA , IIB , IIIA) معتمدا على التصنيف النسيجي المرحلي السادس و خلصت الدراسة الى :

- **بإجراء اختبار Chi-Squared بين كمية السجائر في اليوم و درجة تقدم المرض حسب التصنيف النسيجي المرحلي السادس لم يلاحظ أية علاقة .**

- **بالمقابل ، بإجراء نفس الاختبار لدراسة علاقة درجة تقدم المرض بسنوات التدخين لوحظ أن هناك ارتباط قوي بين التدخين لأكثر من 30سنة و المرض المتقدم عند المدخنين (p value < 0,001) .**
- **بتطبيق اختبار Chi-Squared ، هذه العلاقة تضعف للمدخنين أكثر من 20سنة و لكن تبقى قائمة**
- **(0,05 < P value < 0,1)** .

الأنماط النسيجية لسرطان الرئة القصبي عند مرضى مشفى البيروني الجامعي

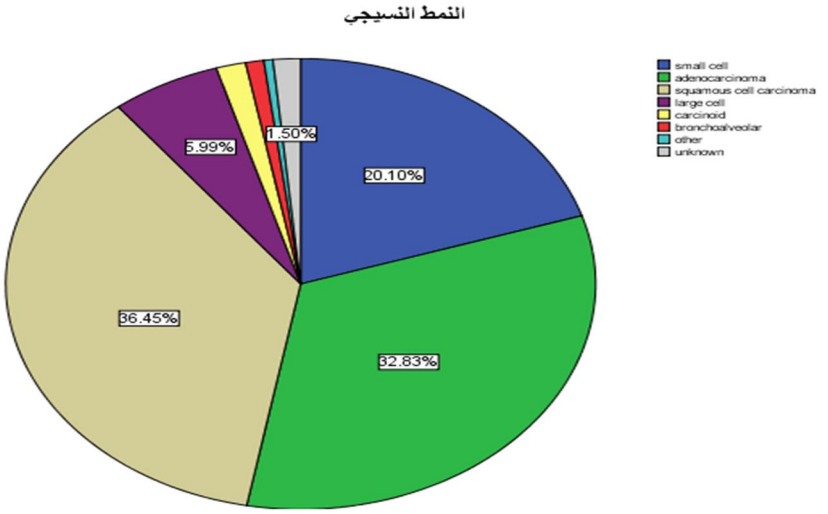
1,3- توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة لمرضى مشفى البيروني الجامعي :

يعتبر السرطان شائك الخلايا الأكثر شيوعا في هذه الدراسة و دراسة مشفى الأسد الجامعي بينما تراجع هذا النمط عالميا ليصبح النمط الغدي هو الأكثر شيوعا بسبب تغير أنماط التدخين و استخدام الفلتر .في هذه الدراسة يوجد نسبة 1,5% من الحالات التشخيص غير محدد بسبب تدهور حالة المريض العامة مما أعاق أي اجراء تشخيصي أو عدم مراجعة المريض . بالمقارنة مع دراسة مشفى الأسد يلاحظ ارتفاع نسبة النمط صغير الخلايا و انخفاض نسبة الكارسينوئيد و هذا يعود لطبيعة مشفى البيروني كمشفى للعلاج الكيماوي و الشعاعي حيث تحول حالات السرطان صغير الخلايا المشخصة في العيادات أو المشافي العامة مباشرة الى البيروني بينما دراسة مشفى الأسد قد أجريت في شعبة الجراحة الصدرية .

الجدول(13) و المخطط التالي(8) يوضح توزع الأنماط النسيجية :

	مشفى البيروني	دراسة مشفى الأسد[56]	دراسة مشفى المواساة[57]	دراسة مجلس التعاون [3]
الأدينوكارسينوما	%32,83	%28,33	%41	%21,7
شائك الخلايا	%36,45	%37,19	%38	%22,7
صغير الخلايا	%20,1	%8,69	%15	%10
كبير الخلايا	%6	%9,46	%5,5	-
كارسينوئيد	%1,5	%3,98	-	-
النمط القصبي السنخي	%1	%4,07	-	-
أنماط أخرى	%0,5	%0.54	%0,5	%45,6
غير معروف	1,5	%4,44		-
المجموع	**%100**	**%100**	**%100**	**%100**

جدول (13) : توزع حالات سرطان الرئة حسب النمط النسيجي .



مخطط بياني رقم (8): توزع حالات سرطان الرئة حسب النمط النسيجي .

2,3- النمط صغير الخلايا :

1,2,3 : احصائيات عامة :

بلغت نسبة الاصابة بسرطان الرئة صغير الخلايا 20,1% ، كل المرضى كانوا من المدخنين ، نسبة الرجال المصابين 86,3% و النساء المصابات 13,7% ، 35% من المرضى من الشريحة العمرية 61-70 سنة .

و بالإجمال لا يوجد لا يوجد فرق بين السرطان صغير الخلايا و باقي الأنماط النسيجية .

2,2,3 : الأعراض :

عموما ، السعال و القشع و نفث الدم و الزلة التنفسية هي أشيع الأعراض ، و كما هو متوقع معظم الأعراض تعود للنمو الموضعي أو باتجاه المنصف للورم ، بينما حوالي 8% فقط من الورم صغير الخلايا يكتشف بالصدفة ، و الجدول التالي (14) يوضح ذلك :

1) الأعراض الموضعية :		(Carbone et al.) [81]	2) الأعراض الناجمة عن التقدم الموضعي للورم :		(Carbone et al.) [81]
السعال	%64	%75-8	بحة الصوت	%23,6	%60-3
نفث الدم	%30	%35-6	عسرة البلع	%3	%2-0
زلة تنفسية	%55,3	%60-3	انسداد أجوف علوي	%9,9	%15-10
أعراض انتانية	%19,9	%20-0	تناذر هورنر	%0	نادر
قشع	%27,5	-	تناذر بانكوست	%0	نادر
ألم صدري	%31,1	%49-20	سطام تاموري	%6,8	-
3) الأعراض الناتجة عن النقائل البعيدة :		(Carbone et al.) [81]	4) الأعراض العامة :		(Carbone et al.) [81]
أعراض عصبية	%21,1	%35-10	نقص الوزن	%28,6	%68-0
آلام عظمية	%32,91	-	نقص الشهية	%36	-
			تبقرط أصابع	%18,6	%20-0

جدول (14): الأعراض السريرية للمرضى المصابين بسرطان الرئة .

ثالثا : التصنيف المرحلي النسيجي حسب IASLC : (International association for the study of lung cancer) .[81]

يعتبر المرض محدود (Limited disease) اذا شمل رئة واحدة و يمكن أن يشمل انصباب جنب وحيد الجانب ، نقائل للعقد اللمفاوية المنصفية ثنائية أو احادية الجانب .

صنِف 43% من المرضى كمرض محدود و 57% كمرض منتشر .

بالنسبة للنقائل البعيدة عند التشخيص فان النقائل العظمية هي الأشيع تتلوها النقائل الكبدية فالدماغية .

النقائل العظمية	%40
النقائل الكبدية	%21
النقائل لفص رئوي آخر في نفس الرئة	%15
النقائل الدماغية	%14
النقائل للرئة المقابلة	%10
النقائل الكظرية	%7,5

جدول (16): النسبة المئوية لكل من النقائل عند مرضى الدرجة الرابعة .

3,3- سرطان الرئة لدى غير المدخنين :

من 801 مريض بلغت نسبة غير المدخنين حوالي 10% ، بلغت نسبة غير المدخنين من النساء 70% من مجموع غير المدخنين بينما بلغت نسبتهن من المدخنين حوالي 7,5% (P < 0,001) ، بالمقابل بلغت نسبة الرجال غير المدخنين 30% من مجموع غير المدخنين و 93,5% من المدخنين .

بالنسبة للنمط النسيجي كان الأدينوكارسينوما هو أشيع الأنماط لغير المدخنين من الجنسين بنسبة 73,75% (P < 0,001) ، بينما بلغت 28,29% فقط لدى المدخنين .

النمط شائك الخلايا بلغ 15% فقط عند غير المدخنين ، بمقابل 38,83% عند المدخنين .

الوسيط العمري لغير المدخنين كان في الشريحة العمرية 61-70 سنة ، بينما الوسيط العمري للمدخنين كان في الشريحة العمرية 51-60 سنة .

معظم المرضى ظهروا بمرحلة متقدمة و لم يختلفوا في ذلك عن غير المدخنين الجدول التالي (17) يوضح ذلك :

	غير مدخن	**نسبة مئوية**	**مدخن**	**نسبة مئوية**
IB	0	%0	5	%0,7
IIA	0	%0	12	%1,7
IIB	4	%5	25	%3,46
IIIA	12	%15	91	%12,62
IIIB	24	%30	148	%20,52
IV	40	%50	440	%61
المجموع	**80**	**%100**	**721**	**%100**

جدول (17) : توزع المرضى حسب التصنيف المرحلي و التدخين .

تعتبر هذه الشريحة من المرضى مهمة لأنها تصيب النساء بشكل أساسي و تتميز بظهور المرض بمرحلة متقدمة ويعود ذلك الى عدة عوامل منها أن الأدينوكارسينوما بحد ذاته ذو أعراض خفيفة كونه يظهر في محيط الرئة و أحيانا اهمال الأعراض من الطبيب أو المريض و عدم التحري عن السرطان . و تختلف الشريحة العمرية التي تظهر فيها حسب العرق فالمرضى الآسيويون يظهرون في أعمار مبكرة و المرضى الأوروبيون يظهرون بأعمار أكبر من المتوسط ، تتميز هذه المجموعة من المرضى بالاستجابة للعلاج بمثبطات التيروزين كيناز (Erlotinib , Gefitinib) ، و لكن المرضى الاسيويين أفضل من الأوروبيين استجابة لهذا العلاج .

الخلاصة :

تعتبر شريحة المرضى غير المدخنين المصابين بسرطان الرئة مجموعة خاصة من مرضى السرطان ، و تتميز عن بقية المجموعات بأنها تصيب النساء بشكل أساسي و من نوع السرطان الغدي ، تتشابه هذه المجموعة في بلدنا مع المرضى الأوروبيين بحيث تصيب الأعمار المتقدمة و تظهر بمراحل سريرية متأخرة غير جراحية .

لذلك ، يجب عدم نفي السرطان الرئوي كتشخيص محتمل للأعراض الصدرية لدى النساء غير المدخنات .

يجب القيام بدراسات دوائية لفعالية مثبطات التيروزين كيناز على مرضانا ، و دراسات بيولوجية على النسيج الورمي لمعرفة نوعية الطفرات على مستقبلات EGFR التي تظهر في هؤلاء المرضى ، خاصة اذا عرفنا أن فعالية مثبطات التيروزين كيناز تزداد بالترافق مع بعض الطفرات في EGFR .

الأعراض السريرية لمرضى سرطان الرئة

1,4- المدة الوسطية لظهور الأعراض :

	عدد المرضى	النسبة المئوية	دراسة مشفى الأسد
لا عرضي	79	%9,8	%8,05
≥ من شهر	124	%15,48	%28,24
3-1 أشهر	281	%35,08	%32,22
6-4 أشهر	176	%21,97	%21,36
7أشهر - سنة	87	%10,86	%9,5
≤ 1 سنة	54	%6,74	%0,63
المجموع	**801**	**%100**	**%100**

جدول (19): توزع المرضى حسب المدة الوسطية لظهور الأعراض .

في هذه الدراسة يلاحظ أن ثلث المرضى تم تشخيصهم بين 1-3 أشهر من ظهور الأعراض ، بينما تأخر التشخيص حتى السنة أحيانا عند 10,86% من المرضى .

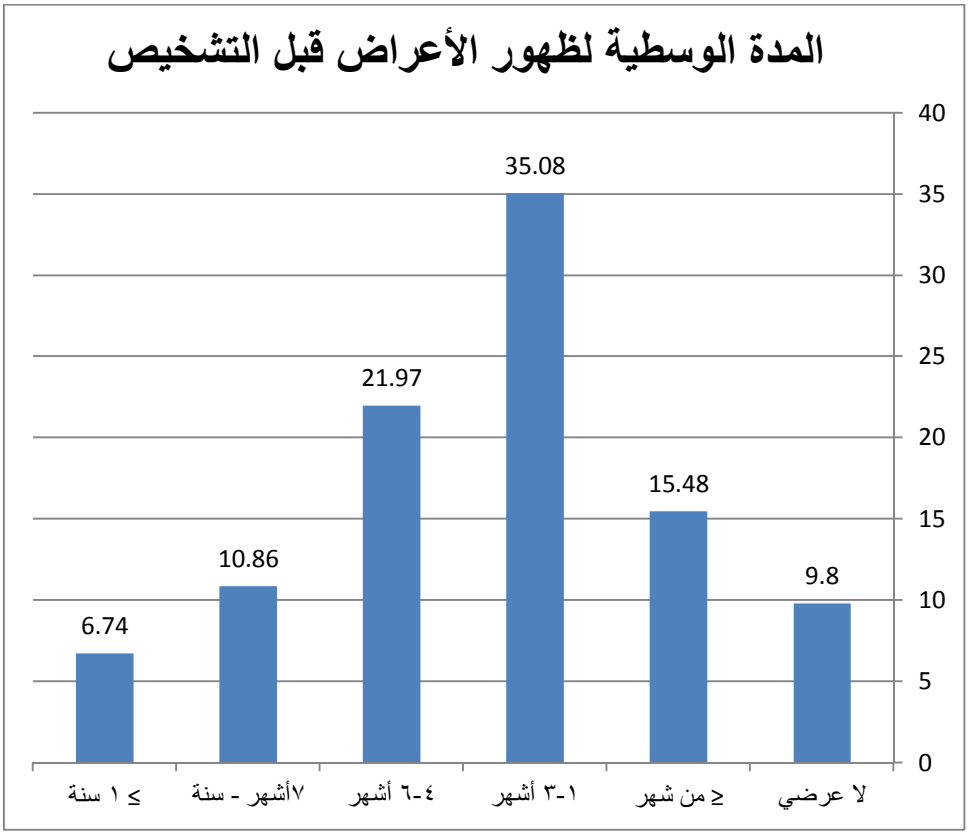
معظم مرضى سرطان الرئة هم من المدخنين المزمنين الذين أصلا يعانون من داء رئوي ساد أو سعال تخريشي و بالتالي يميل الكثير منهم اما لإهمال الشكاية أو المبالغة في تقدير المدة التي سبقت ظهور الأعراض .

بالنسبة للمرضى غير العرضيين لوحظ أنهم المجموعة الأقل ارتباطا بالظهور المتقدم للمرض اذا عرَفنا المرض المتقدم بأنه المرض الذي تجاوز المرحلة الثالثة (P value < 0.005) .

أما بالنسبة للمرضى العرضيين فلوحظ أن ظهور الأعراض مرتبط بالمرض المتقدم و لكن بدرجات ارتباط متفاوتة ، فالمرض المشخص بعد أقل من شهر على ظهور الأعراض لم يرتبط بمرحلة متقدمة ، أما المرض المشخص بعد أقل من أربعة أشهر على ظهور الأعراض ارتبط بشكل ضعيف بمرحلة المتقدمة (P value < 0.1) ، فاذا عرفنا أن مرضى مشفى البيروني يمثلون عينة منحازة كون الكثير منهم يحالون للمشفى من مشافي أخرى لعلاج النقائل ، يمكن القول أن المرضى المراجعين للمشفى بعد أقل من 4 أشهر من ظهور الأعراض كانوا مرتبطين بدرجة أقل بحالات متقدمة لسرطان الرئة ، أما المرضى غير العرضيين و الذين اكتشف المرض لديهم مصادفة فهم أيضا غير مرتبطين بالظهور المتأخر للمرض . يستثنى من ذلك مرضى الكارسينوئيد ذو النمو البطيء .

خلاصة : معظم المرضى العرضيين أتوا للمشفى بسرطان متقدم غير قابل للجراحة ، و المرضى الذين تأخروا أكثر من أربعة أشهر كانت حالاتهم الأكثر تأخرا لذا يجب تحري المرض عند ظهور الأعراض خلال فترة لا تتعدى الشهر من ظهور الأعراض حتى لا تضيع فرصة العلاج الجراحي .

أيضا المرضى اللاعرضيين كانوا أفضل انذارا لذا يجب تطوير وسائل للكشف المبكر للسرطان ، وحاليا تدور الأبحاث حول الوسائل الحديثة في التصوير الشعاعي ، أو وسائل قليلة التكلفة كفحص القشع عند المرضى ذوي الخطورة العالية : مدخنين ، متقدمين في العمر مع داء رئوي ساد ، أو كشف التغيرات الجينية في عينات القشع و هو وسيلة غير راضة و يتوقف النجاح فيها على تقليل كلفتها و تحديد مجموعة من التغيرات الجينية ذات القيمة التنبؤية العالية بحدوث السرطان .



مخطط بياني رقم (9): توزع المرضى حسب المدة الوسطية لظهور الأعراض .

2,4- الأعراض السريرية المرافقة لسرطان الرئة :

في هذه الدراسة و كل الدراسات الأخرى التي جرت في المشافي الجامعية السورية كانت الأعراض الموضعية لنمو الورم كالسعال و الالم الصدري و الزلة التنفسية بالإضافة للأعراض العامة و بالتحديد الضعف العام ونقص الوزن و الشهية هي الأكثر تواترا . و يلاحظ لا نوعية هذه الأعراض فالمرضى على الغالب مدخنون مزمنون يشكون بشكل مزمن من هذه الأعراض لذلك يميلون لإهمال الشكوى لفترة طويلة ، العرض الأكثر اثارة للخوف عند المريض و هو نفث الدم يلاحظ عند حوالي 36,95% من المرضى و هي نسبة عالية .

أيضا يلاحظ أن 9,73% من المرضى تم اكتشافهم مصادفة و عموما في الدراسات العالمية تصل النسبة الى 10%.

الجدول التالي يبين بالتفصيل نسب تظاهر الأعراض و العلامات عند التشخيص :

التظاهرات السريرية		عدد المرضى في دراستنا في مشفى البيروني	النسبة المئوية	دراسة مشفى الأسد
المتعلقة بالنمو الموضعي للورم	سعال	559	%69.8	%71,58
	قشع	232	%28,96	%23,71
	نفث دم	296	%36,95	%38,01
	الزلة التنفسية	405	%50,56	%29,14
	أعراض انسدادية انتانية	128	%15,98	%7,15
الناجمة عن الغزو المباشر للبنى المجاورة	ألم صدري	302	%37,7	%41,27
	بحة صوت	134	%16,73	%7,69
	تناذر انسداد أجوف علوي	56	%7	%3,26
	عسرة بلع	21	%2,62	%2,26
	تناذر بانكوست	16	%2	%2,99
	تناذر هورنر	3	%0.374	%0,72
	سطام تاموري	31	%3,9	%0,54
الناجمة عن الانتشار الجهازي للورم	أعراض عصبية مركزية	88	%11	%7,06
	آلام عظمية	136	%16,97	%7,33
الناجمة عن المتلازمات نظيرة الورمية	نقص وزن أكثر من 10% ، نقص شهية)	294	%36,7	%44,43
	تبقرط أصابع	64	%7,99	%1,99
الورم مكتشف مصادفة		78	%9,73	%8,05

جدول (20) : النسبة المئوية لمختلف الأعراض التي تظهر عند مرضى سرطان الرئة .

بالمقارنة مع مرضى مشفى الاسد يلاحظ أن الأعراض الناجمة عن الغزو المباشر للبنى المجاورة و الاعراض الناجمة عن الانتشار الجهازي أعلى نسبة في مشفى البيروني و هذا يعكس حقيقة أن حالات مرضى مشفى البيروني أكثر تقدما كونه مركز للعناية الثالثة ، و بالتالي تحال اليه الحالات المتقدمة غير الجراحية بدون المرور على المشافي الجامعية الأخرى ، لذلك يمكن القول أن عينة مرضى مشفى البيروني منحازة للحالات الاكثر تقدما .

التصنيف المرحلي النسيجي للمرضى

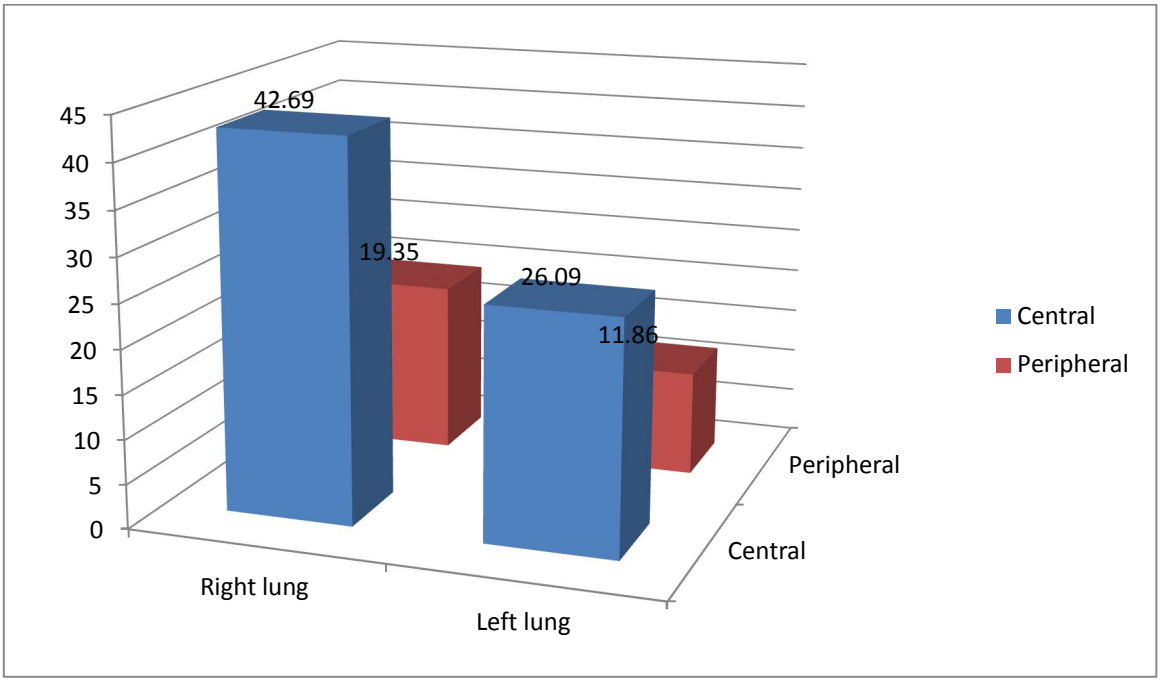
1,5- توزع حالات سرطان الرئة البدئي حسب توضعها التشريحي :

يلاحظ أن توزع الآفات الرئوية لم يكن متجانسا ، فحوالي ثلثي المرضى كان التوضع مركزيا و الثلث فقط محيطيا ، بالمقابل كانت الرئة اليمنى الأكثر اصابة بمعدل حوالي 62,04% اي أقل من الثلثين بقليل .

و الجدول التالي (20) و المخطط الملحق (10) يوضح ذلك :

	مركزي	محيطي	المجموع	النسبة المئوية
الرئة اليمنى	342 (%42,69)	155(%19,35)	497	%62,04
الرئة اليسرى	209(%26,09)	95(%11,86)	304	%37,96
المجموع	551	250	801	%100
النسبة المئوية	%68,79	%31,21	%100	

جدول (20) : التوزع التشريحي للآفات التشريحية الورمية لمرضى سرطان الرئة .



مخطط (10) بياني يوضح التوزع التشريحي لتوزع سرطان الرئة

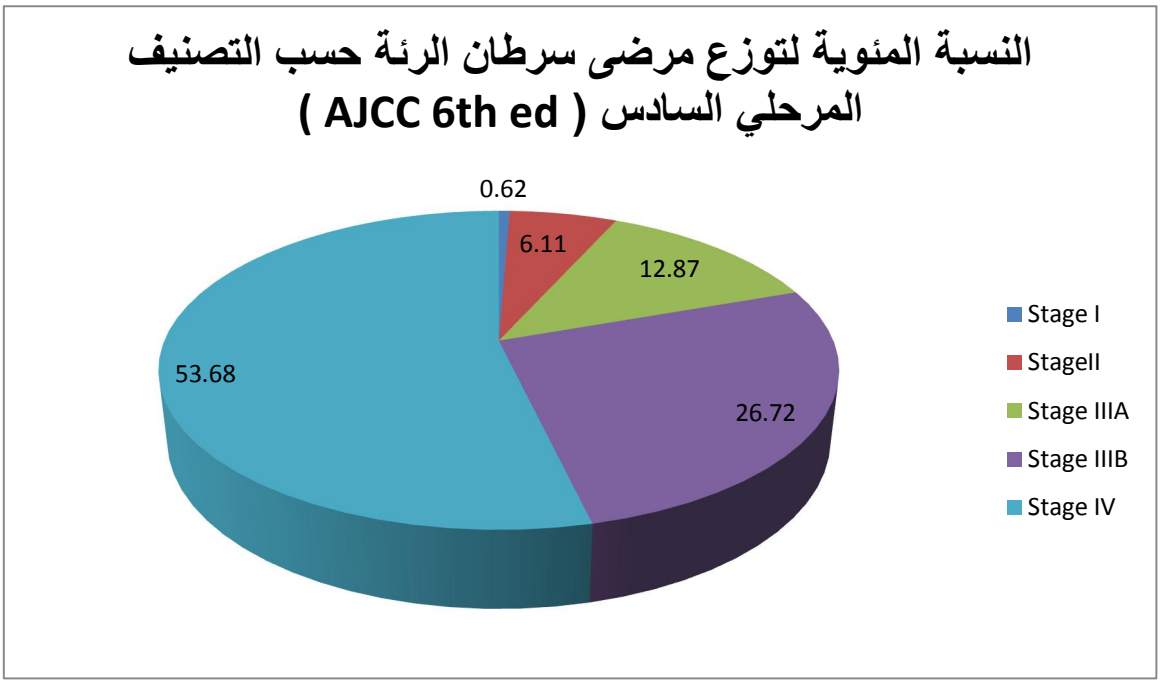
2,5- تقسيم المرضى حسب النسخة السادسة من التصنيف المرحلي(AJCC 6th edition) :

يلاحظ أن حوالي 53,68% من مرضى مشفى البيروني الجامعي هم مرضى يشكون من نقائل بعيدة و هم غالبية المرضى ، بينما مرضى مشفى الأسد الجامعي الذين يشكون من نقائل لا يتعدون 38,73 % من حجم العينة ، و هذا يعكس الفرق بين طبيعة المشفيين حيث يحال مرضى النقائل من كل مشافي القطر الى مشفى البيروني ، بينما مرضى المراحل المبكرة من سرطان الرئة يتم علاجهم في مشافي أخرى و من ضمنها مشفى الأسد ، و عموما نلاحظ أن المرضى المتقدمين موضعيا و الغير قابلين للجراحة يصل الى 93,27 % من حجم العينة .

الجدول (21) و المخطط الملحق (11) يوضح ذلك :

المرحلة	عدد الحالات	النسبة المئوية	دراسة مشفى الأسد
Stage I	5	%0,62	%6,25
Stage II	49	%6,11	%12,22
Stage IIIA	103	%12,87	%9,50
Stage IIIB	214	%26,72	%33,03
Stage IV	430	%53,68	%38,73
المجموع	**801**	**%100**	**%100**

جدول (21): توزع المرضى حسب التقسيم المرحلي النسيجي السادس .



مخطط بياني رقم (11) : النسبة المئوية لتوزع مرضى الرئة حسب التصنيف المرحلي السادس .

3,5- تقسيم المرضى حسب النسخة السابعة من التصنيف المرحلي (AJCC 7th edition) :

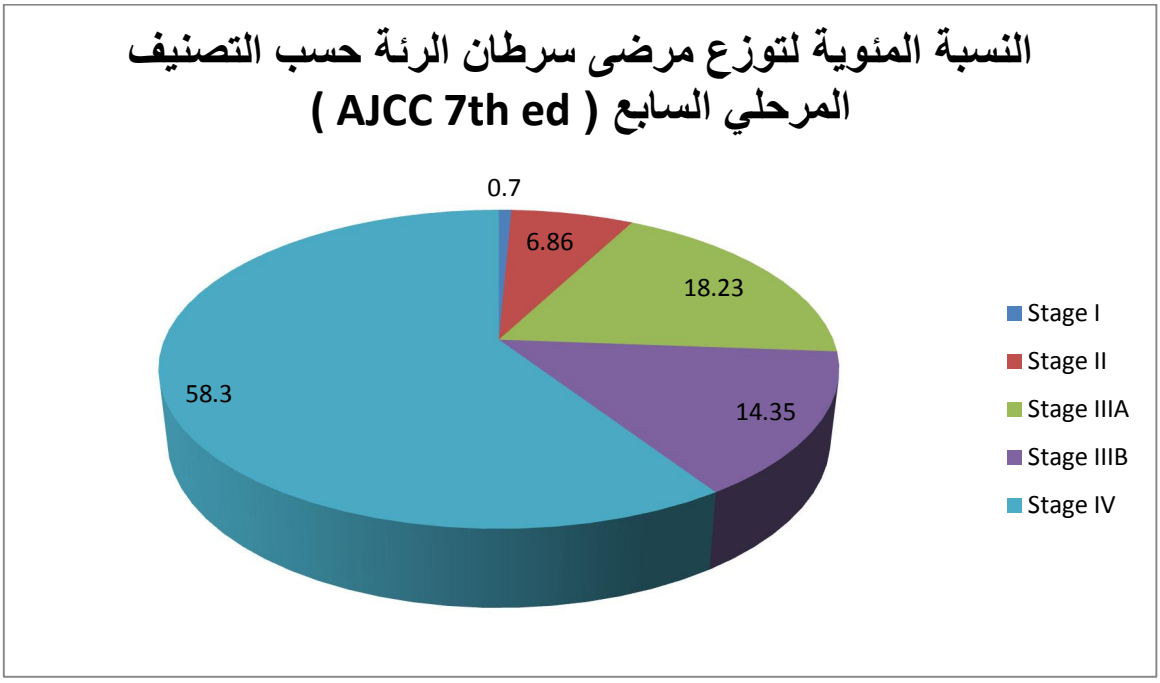
حسب التصنيف الجديد لسرطان الرئة ، يلاحظ أن التغيير الأكبر الذي طرأ على توزع المرضى حدث في المجموعة Stage IIIB ، حيث انخفض عدد المرضى المصنفين ضمن هذه المجموعة 12,37% و ذلك يعود بشكل أساسي الى أن مرضى الانصباب الجنبي الخبيث تمت إضافتهم الى الدرجة الرابعة بمعدل 4,62% من المرضى ، بينما مرضى (T4N0, T4N1) اضيفوا الى IIIA بزيادة 5,36% .

فيما يلي الجدول(22) يعبر عن التغيرات بين التصنيفين :

المرحلة	عدد الحالات	AJCC 7th ed.	AJCC 6th ed.	الفرق
Stage I	6	%0,7	%0,62	**%0.08+**
Stage II	55	%6,86	%6,11	**%0.75+**
Stage IIIA	146	%18,23	%12,87	**%5,36+**
Stage IIIB	115	%14,35	%26,72	**%12.37-**
Stage IV	467	%58,3	%53,68	**%4,62+**
المجموع	**801**	**%100**	**%100**	

جدول (22) : توزع مرضى سرطان الرئة حسب التصنيف المرحلي السابع .

المخطط التالي (12) يلخص البيانات المتعلقة بتصنيف المرضى حسب التصنيف المرحلي السابع :



مخطط بياني رقم (12) : توزع المرضى حسب التصنيف المرحلي السابع .

4,5- توزع حالات المرض الانتقالي M1 حسب أماكن توضع الانتقالات لحظة التشخيص الأولي :

كانت النقائل العظمية هي أشيع النقائل بمعدل 46,04% من مرضى النقائل و ذلك بالتشخيص بومضان العظام ، تلاه النقائل الدماغية (30,93%)، و أخيرا النقائل للرئة الأخرى (25,11%) .

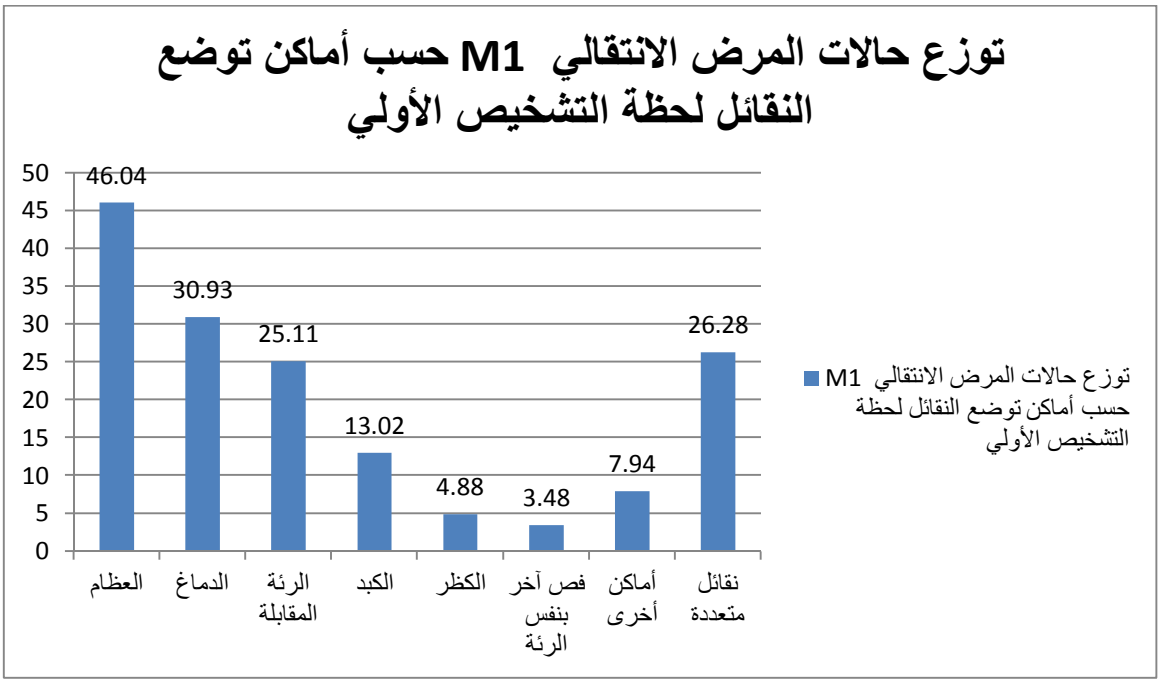
النقائل المتعددة كانت موجودة عند أكثر من ربع مرضى النقائل (26,28%)

الجدول التالي و المخطط الملحق يوضح توزع النقائل عند المرضى :

عدد حالات M1 الكلي	أماكن توضع الانتقالات	النسبة المئوية	عدد الحالات
430 مريضا (53,68% من المرضى)	العظام	%46,04	198
	الدماغ	%30,93	133
	الرئة	%25,11	108
	الكبد	%13,02	56
	الكظر	%4,88	21
	فص آخر بنفس الرئة	%3,48	15
	أماكن أخرى	%7,94	27
	انتقالات متعددة	%26,28	113

جدول (23) : النسبة المئوية لكل من النقائل عند مرضى الدرجة الرابعة .

المخطط التالي يوضح ذلك :



مخطط بياني رقم (13) : توزع حالات المرض الانتقالي حسب أماكن توضع النقائل .

مقارنة مع نتائج الدراسات العالمية

1,6- الوبائيات و الحدوث :

أولا : مقارنة النسب المئوية لأكثر السرطانات انتشارا :

الجدول التالي يوضح أكثر السرطانات شيوعا حسب ورودها الى مكتب القبول في مشفى البيروني :

دراسة مشفى البيروني			
رجال	**النسبة المئوية**	**نساء**	**النسبة المئوية**
خباثات الدم و اللمفوما	%16,49	الثدي	%36,62
الرئة	%13,7	خباثات الدم و اللمفوما	%10,35
بروستات	%7,15	الدرق	%9,97
الكولون	%6,18	الرحم	%5,38
أورام عصبية	%6,17	الكولون	%4,68
الساركوم و النسج الرخوة	%5	أورام عصبية	%4,11
الدرق	%3,16	الرئة	%3
المعدة	%2,92	الساركوم و النسج الرخوة	%2,68
المثانة	%2,76	مبيض	%2
الكبد و الطرق الصفراوية	%2,58	معدة	%1,86
الكلية و الحالب	%2,12	كبد و طرق صفراوية	%1,5
خصية	%1,94	كلية و حالب	%1
أورام الرأس و العنق	%14,16	مثانة	%0.65
		أورام الرأس و العنق	%8,68
أخرى	%15,7	أخرى	%7,52

الجدول التالي يوضح أكثر السرطانات شيوعا في العالم حسب دراسة GLOBOCAN 2008 [1] :

دراسة GLOBOCAN 2008			
رجال	**النسبة المئوية**	**نساء**	**النسبة المئوية**
الرئة	%16,5	الثدي	%22,9
البروستات	%13,6	الكولون	%9,4
الكولون	%10	عنق الرحم	%8,8
المعدة	%9.7	الرئة	%8,5
الكبد	%7,9	المعدة	%5,8
المري	%4,9	جسم الرحم	%4,8
المثانة	%4,4	الكبد	%3,7

الجدول التالي يوضح أكثر السرطانات شيوعا حسب دراسة دول مجلس التعاون الخليجي [3] :

دراسة دول مجلس التعاون الخليجي			
رجال	**النسبة المئوية**	**نساء**	**النسبة المئوية**
خباثات الدم و اللمفوما	%20,6	الثدي	%23,2
الكولون	%8,2	خباثات الدم و اللمفوما	%11,9
الرئة	%7,5	الدرق	%9,2
الكبد	%7	الكولون	%6,9
البروستات	%5,3	المبيض	%3,8
المثانة	%5,2	عنق الرحم	%3,7
المعدة	%4,2	جسم الرحم	%3

المناقشة :

بمقارنة الجداول السابقة يلاحظ ما يلي :

- **الاختلافات الكبيرة في أنماط الاصابة بالسرطان بين دول مجلس التعاون و مشفى البيروني من جهة و الدراسة العالمية من جهة أخرى .**
- **تعتبر خباثات الدم و اللمفوما من أشيع السرطانات في سوريا و مجلس التعاون عند الرجال و النساء على السواء .**
- **يلاحظ تشابه أنماط الاصابة بين النساء في دراسة مشفى البيروني و دراسة دول مجلس التعاون ، حيث تعتبر سرطانات الثدي ، الدم و اللمفوما ، الدرق و الكولون الأكثر شيوعا . يلاحظ انخفاض نسبة الاصابة بسرطان الرئة عند النساء الى ما دون 3% في الدراستين بينما تبلغ 8,5% في الدراسات العالمية ، و يمكن أن ينسب ذلك للعديد من الأسباب : انخفاض معدلات التدخين بين النساء في المنطقة العربية بالمقارنة مع العالم ، ارتفاع معدلات الاصابة بخباثات الدم واللمفوما ، و الانحيازات في الدراسات العربية المتعلقة بمكان الدراسة حيث تجري الدراسات في مشافي تخصصية تحال اليها كل الحالات التي بحاجة الى علاج شعاعي مما يرفع نسبة الخباثات التي بحاجة لعلاج شعاعي في هذه الدراسات كسرطانات الدرق و الرحم وعنق الرحم و السرطانات العصبية .**
- **بالنسبة للرجال يلاحظ أن خباثات الدم و اللمفوما هي الأكثر تواترا في دراستنا و دراسة دول مجلس التعاون الخليجي بينما يمثل سرطان الرئة 13,5% في دراسة البيروني و 7,5% من دراسة دول الخليج .**
- **أيضا يمثل مرضى مشفى البيروني عينة منحازة للحالات التي تتطلب علاجا شعاعيا و منها الأورام العصبية و أورام النسج الرخوة و البروستات .**
- **بالإجمال يلاحظ تشابه توزع الأنماط السرطانية بين دراستنا و دراسة دول مجلس التعاون بالمقارنة مع الدراسة العالمية .**
- **يجب أخذ الاحصائيات المأخوذة من مكتب القبول كمؤشر عام غير دقيق و عدم اعتماد الا الاحصائيات الصادرة عن الوحدات العلاجية .**

ثانيا : مقارنة معدلات الحدوث لسرطان الرئة :

	دراسة مشفى البيروني	العالم[1]	الولايات المتحدة[1]
معدل الحدوث	13,1	23,7	69
معدل الحدوث المصحح للعمر	15,5	23	42,1
خطر الحدوث التراكمي	3,767%	4,1%	5,33%

المناقشة :

حسب تقديرات هذه الدراسة ما زال سرطان الرئة في سوريا منخفض الحدوث و لكن لا بد من اجراء دراسة مستقبلية لدراسة تغيرات معدل الوقوع .

2,6- الأنماط النسيجية :

الجدول التالي يوضح مقارنة توزع الأنماط النسيجية بين دراسة مشفى البيروني وبعض الدراسات المحلية و العالمية :

	مشفى البيروني	دراسة مشفى الأسد[56]	دراسة مشفى المواساة[57]	دراسة الولايات المتحدة[55]
الأدينوكارسينوما	%32,83	%28,33	%41	%36,72
شائك الخلايا	%36,45	%37,19	%38	%30,1
صغير الخلايا	%20,1	%8,69	%15	%14
كبير الخلايا	%6	%9,46	%5,5	%9,46
كارسينوئيد	%1,5	%3,98	-	-
النمط القصبي السنخي	%1	%4,07	-	-
أنماط أخرى	%0,5	%0.54	%0,5	%9,72
غير معروف	1,5	%4,44		-
المجموع	**%100**	**%100**	**%100**	**%100**

المناقشة :

عكست دراسة مشفى البيروني واقع مرضاه الذين يحالون اليه في الحالات المتأخرة و الحالات غير الجراحية .

يلاحظ ارتفاع نسبة الاصابة بالنمط صغير الخلايا غير القابل للجراحة و انخفاض نسبة الكارسينوئيد بطيء النمو و الجراحي . أما المقارنة مع الدراسة الأمريكية فتظهر تراجع نسبة النمط صغير الخلايا نظرا لتراجع التدخين في الولايات المتحدة و تقارب النمط شائك الخلايا و الأدينوكارسينوما في مشفانا مما يعكس أنماط التدخين التي سادت بين مرضى البيروني في 30 سنة الماضية .

3,6- التصنيف المرحلي النسيجي :

المقارنة :

الجدول التالي يوضح التصنيف المرحلي النسيجي حسب دراسات مختلفة حسب النسخة السادسة :

	سرطان موضع (I,II)	سرطان متقدم موضعيا(III)	سرطان نقائلي (IV)	غير محدد
الولايات المتحدة[164]	%16	%35	%41	%8
دراسة مجلس التعاون[3]	%20,3	%33,3	%38,4	%8,4
دراسة مشفى الأسد[56]	%18,74	%42,53	%38,37	%0
دراسة مشفى البيروني	%6,73	%39,59	%53,68	%0

المناقشة :

يلاحظ الارتفاع الشديد في حالات الدرجة الثالثة و الرابعة كنتيجة طبيعية لكون المشفى مركزا للعلاج الكيماوي و الشعاعي ، بينما ترتفع نسبة مرضى السرطان الموضع في المشافي الجراحية .

النتائج :

- يمثل سرطان الرئة ثاني أكثر السرطانات شيوعا عند الرجال المراجعين لمشفى البيروني الجامعي عام 2009 .
- معظم المرضى الذين راجعوا المشفى كانوا من منطقة دمشق و ريفها 26,1%، و لكن بنسبة عدد المرضى المراجعين الى عدد السكان في المحافظات في منتصف عام 2009 نجد أن المنطقة الجنوبية (درعا ، السويداء ، القنيطرة) هي الأعلى حدوثا بمعدل 6,36 لكل 100000 نسمة ، تتلوها المنطقة الشرقية 5,54 لكل 100000نسمة، ثم دمشق و ريفها . و هذا يعزى لأنماط التدخين في هذه المحافظات و غياب المشافي التخصصية في هذه المحافظات على عكس منطقة الشمال و الساحل و المنطقة الوسطى، و القرب الجغرافي من مشفى البيروني الذي يدفع معظم مرضى المنطقة الجنوبية للعلاج في البيروني ، بالإضافة لعامل محتمل وهو غنى التربة البركانية في المنطقة الجنوبية و التربة الفوسفاتية في المنطقة الشرقية باليورانيوم مما يرفع و لو بنسبة قليلة احتمال الاصابة بسرطان الرئة القصبي .
- جرى تقدير معدل الحدوث في سوريا بناء على حساب المتوسط الحسابي لمعدل الحدوث ومعدل الحدوث المعدل للعمر في الأردن و لبنان و كان معدل الحدوث المقدر 13,1 لكل 100000نسمة و معدل الحدوث الحوث المعدل للعمر 15,5 لكل 100000نسمة .
- اذا قبلنا بهذا التقدير فان هذا يعني أن مرضى مشفى البيروني يعادلون ثلث المرضى السوريين ، و المرضى المسجلين في السجل الوطني للسرطان أقل من 50% من المرضى .
- معدل الحدوث التراكمي من عمر 0الى 90سنة مقدر ب 3,84% ، و بغياب أسباب أخرى للوفاة فان احتمال اصابة المواطن السوري منذ الولادة و حتى عمر 90سنة بسرطان الرئة القصبي يصل الى 3,767 بخطأ معياري يصل الى 0,1% و ذلك تحت نفس الافتراض السابق المتعلق بمعدل الحدوث المقدر .
- أثناء اعداد الدراسة برزت مجموعة من الصعوبات في الاحصائيات المأخوذة من مكتب القبول ستنعكس بدورها على الاحصائيات التي يجريها السجل الوطني للسرطان ، فعدد من المرضى الذين يسجلون في مكتب القبول كمرضى سرطان رئة تتم اعادة تصنيفهم في الوحدات العلاجية في المشفى على أنهم مرضى نقائل رئوية و العكس صحيح ، ونظرا لأن الوحدات العلاجية بدأ العمل بها في المشفى في العام 2009، فان النتائج المأخوذة من قبل لا بد من أخذها بحذر .
- الكثير من مرضى مشفى البيروني راجعوا عدة مشافي عامة من قبل ، احصائيات بعض هذه المشافي تدخل في احصائيات السجل الوطني للسرطان و بالتالي من الممكن عد هذا المريض أكثر من مرة ، و بالمقابل فان نسبة كبيرة من المرضى لا يتم احصاءها و هو أمر شائع في الاحصائيات المرتكزة على المراكز العلاجية كما ذكر سابقا في المثال الأردني .
- ان الوسيط للأعمار للإصابة هو 51-60 سنة و بدون فروق بين الرجال والنساء . يلاحظ أن حوالي ثلثي الحالات بين 51 – 70 سنة ، و يختلف هذا عن نمط الاصابة في الولايات المتحدة و أوروبا حيث 80% من الاصابات تحدث بأعمار فوق 60 سنة ، بينما في دراستنا حوالي 46% فقط من الاصابات تحدث فوق ال 60 سنة .

ان حدوث المرض عند شرائح عمرية أصغر يعود الى عدة عوامل محتملة مثل ارتفاع متوسط الأعمار في الدول المتقدمة ، ارتفاع معدلات الشيخوخة بالإضافة الى انماط التدخين المختلفة كالبدء المبكر بالتدخين في مجتمعاتنا و تدخين النرجيلة عند الشباب .

أيضا يلاحظ أن حوالي 21,1% من المرضى كانوا بأعمار أقل من 50 سنة لذا يجب عدم التساهل في البحث عن سرطان الرئة حتى في الشرائح متوسطة العمر من السكان .

- بلغت نسبة الرجال 86,2% من مجموع المرضى بينما النساء 13,8% و هذا يعكس أنماط التدخين السائدة .
- بلغت نسبة المدخنين 90% (بين الرجال النسبة 95%، و أقل من 50% بين النساء).

حوالي نصف المرضى صرحوا أنهم يدخنون أقل من 20 سيجارة في اليوم . بالمقابل صرح 60,5% من المرضى أنهم يدخنون منذ أكثر من 30سنة .

- لم يلاحظ علاقة بين تقدم المرض و عدد السجائر المدخنة في اليوم ، بينما لوحظ علاقة قوية بين تقدم المرض و التدخين لأكثر من 30سنة عند المدخنين (p value < 0,001) ، تضعف هذه العلاقة للمدخنين أكثر من 20سنة ولكن تبقى قائمة (0,1> p value >0,05).
- كان السرطان شائك الخلايا هو الأكثر انتشارا 36,45% ، الأدينوكارسينوما 32,83%.
- نسبة الاصابة بالسرطان صغير الخلايا 20,1% ، كل المرضى من المدخنين ، نسبة الرجال المصابين 86,3% بينما النساء المصابات 13,7%.
- 72% من المرضى المصابين بالورم صغير الخلايا كانوا من الدرجة الرابعة ، أشيع النقائل هي النقائل العظمية تتلوها الكبدية فالدماغية .
- 10% من المرضى كانوا من غير المدخنين(70% من النساء و 30% من الرجال) .

الأدينوكارسينوما هو أشيع الأنماط عند غير المدخنين (73,83%). تعتبر شريحة المرضى غير المدخنين المصابين بسرطان الرئة مجموعة خاصة من مرضى السرطان ، و تتميز عن بقية المجموعات بأنها تصيب النساء بشكل أساسي و من نوع السرطان الغدي ، تتشابه هذه المجموعة في بلدنا مع المرضى الأوروبيين بحيث تصيب الأعمار المتقدمة و تظهر بمراحل سريرية متأخرة غير جراحية .

لذلك ، يجب عدم نفي السرطان الرئوي كتشخيص محتمل للأعراض الصدرية لدى النساء غير المدخنات .

- في هذه الدراسة يلاحظ أن ثلث المرضى تم تشخيصهم بين 1-3 أشهر من ظهور الأعراض ، بينما تأخر التشخيص حتى السنة أحيانا عند 10,86% من المرضى .

9,8% من المرضى غير عرضيين و هي الشريحة الأقل ارتباطا بالظهور المتقدم للمرض ، بينما المرض المشخص بعد أقل من شهر على ظهور الأعراض لم يرتبط بمرحلة متقدمة .

- معظم المرضى العرضيين أتوا للمشفى بسرطان متقدم غير قابل للجراحة ، و المرضى الذين تأخروا أكثر من أربعة أشهر كانت حالاتهم الأكثر تأخرا لذا يجب تحري المرض عند ظهور الأعراض خلال فترة لا تتعدى الشهر من ظهور الأعراض حتى لا تضيع فرصة العلاج الجراحي .
- في هذه الدراسة و كل الدراسات الأخرى التي جرت في المشافي الجامعية السورية كانت الأعراض الموضعية لنمو الورم كالسعال و الالم الصدري و الزلة التنفسية بالإضافة

للأعراض العامة و بالتحديد الضعف العام ونقص الوزن و الشهية هي الأكثر تواترا . و يلاحظ لا نوعية هذه الأعراض فالمرضى على الغالب مدخنون مزمنون يشكون بشكل مزمن من هذه الأعراض لذلك يميلون لإهمال الشكوى لفترة طويلة ، العرض الأكثر اثارة للخوف عند المريض و هو نفث الدم يلاحظ عند حوالي 36,95% من المرضى و هي نسبة عالية .

- يلاحظ أن حوالي 53,68% من مرضى مشفى البيروني الجامعي هم مرضى يشكون من نقائل بعيدة و هم غالبية المرضى ، بينما مرضى مشفى الأسد الجامعي الذين شكون من نقائل لا يتعدون 38,73 % من حجم العينة ، و هذا يعكس الفرق بين طبيعة المشفيين حيث يحال مرضى النقائل من كل مشافي القطر الى مشفى البيروني ، بينما مرضى المراحل المبكرة من سرطان الرئة يتم علاجهم في مشافي أخرى ، و عموما نلاحظ أن المرضى المتقدمين موضعيا و الغير قابلين للجراحة يصل الى 93,27 % من حجم العينة .
- حسب التصنيف الجديد لسرطان الرئة ، يلاحظ أن التغيير الأكبر الذي طرأ على توزع المرضى حدث في المجموعة Stage IIIB ، حيث انخفض عدد المرضى المصنفين ضمن هذه المجموعة 12,37% و ذلك يعود بشكل أساسي الى أن مرضى الانصباب الجنبي الخبيث تمت إضافتهم الى الدرجة الرابعة بمعدل 4,62% من المرضى ، بينما مرضى (T4N0, T4N1) اضيفوا الى IIIA بزيادة 5,36% .
- كانت النقائل العظمية هي أشيع النقائل بمعدل 46,04% من مرضى النقائل و ذلك بالتشخيص بومضان العظام ، تلاه النقائل الدماغية (30,93%)، و أخيرا النقائل للرئة الأخرى (25,11%) .
- النقائل المتعددة كانت موجودة عند أكثر من ربع مرضى النقائل (26,28%).

التوصيات

- أخذ المعلومات الاحصائية داخل المشفى ابتداء من الوحدات العلاجية ، و ذلك بتصميم استمارة احصائية من الأفضل أن تكون موحدة تشمل كل المعلومات المطلوبة للدراسة الاحصائية يتم ملأها من قبل الوحدة العلاجية لكل مريض جديد و أتمتتها و تحويلها شهريا الى مركز أبحاث السرطان التابع للمشفى عبر الشبكة الداخلية ، حيث أن أدق المعلومات و خاصة المتعلقة بالتشخيص النسيجي و درجة تقدم المرض لا يمكن الحصول عليها الا من الوحدات ، علما أن كثير من هذه المعلومات قد يتأخر حتى الشهرين بانتظار استكمال المريض الاجراءات التشخيصية كومضان العظام و مرنان الدماغ .
- بما أن المعلومات الاحصائية الخاصة بالقطر يتم جمعها من المراكز العلاجية (Hospital based) فمن الأفضل اعطاء كل مريض رقم وطني للسرطان و توحيد الاستمارة الاحصائية بين المشافي لمنع ازدواج المعلومات الخاصة بكل مريض .
- دراسة السبيل الأفضل لتجميع و معالجة المعلومات حيث تقوم بعض الدول بتجميع المعلومات مركزيا في السجل الوطني للسرطان أو يتم تجميعها داخل مديريات الصحة للمحافظات و من ثم تحويلها للسجل المركزي و هو النمط السائد في الدول العربية ذات التعداد السكاني المرتفع كمصر و العراق حيث تصدر الدراسات في هذه الدول أحيانا بشكل جزئي خاص بكل محافظة نظرا لتأخر بعض المحافظات في اتمام دراساتها الاحصائية .
- بما أن معظم حالات السرطان كانت في درجات متقدمة فلا بد من التركيز على الوقاية الأولية و ذلك بالوقاية من التدخين و تشجيع المدخنين و دعمهم للتخلص من هذه العادة، خاصة أن سوريا من الدول المرشح معدل الوقوع فيها للازدياد حسب منظمة الصحة العالمية .
- لوحظ أن المرضى المكتشفين مصادفة و المشخصين بعد أقل من مرور شهر على الاصابة أفضل انذارا من غيرهم لذلك يجب القيام بدراسات على الوقاية الثانوية القائمة على الكشف المبكر ، يجب تبني سياسة وقائية وطنية تأخذ بعين الاعتبار الامكانيات المادية للمرضى حيث يفضل تحديد مجموعات المرضى ذوي الخطر المرتفع سريريا (تقدم السن ، عدد سنوات التدخين ، انخفاض FEV1) ، و اختيار الوسيلة التشخيصية المناسبة (فحص القشع ، صورة الصدر ، تنظير قصبات) ، علما أن الدراسات العالمية تبحث في الوسائل المتطورة لتصوير الصدر أو التنظير الومضاني للقصبات أو فحص الشذوذات الجينية في القشع و اعتماد أحد هذه الوسائل يتوقف على حساسية هذه الوسيلة و كلفتها المادية و فعاليتها في تحسين البقيا و هذا كله يتعلق بخصائص كل بلد و معدل الوقوع فيه و امكاناته المادية لذلك من المهم لكل بلد أن يطور سياساته الوقائية الوطنية .
- دراسة تركيز الرادون في الأبنية في كل من المحافظات الشرقية و الجنوبية و خاصة قرب الأماكن التي تحوي تركيز مرتفع من اليورانيوم .
- دراسة امكانية افتتاح شعب لعلاج سرطان الرئة في المحافظات ذات معدل الوقوع المرتفع .
- الاهتمام بدراسة مرضى سرطان الرئة غير المدخنين و خاصة استجابتهم لمثبطات التيروزين كيناز .

References & Articles

1. Ferlay J, Shin HR , Bray F , Forman D , Mathers C and Parkin DM . GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide :IARC CancerBase NO. 10 [internet]. Lyon , France: International Agency for Research on Cancer , 2010. Available from : http://globocan.iarc.fr , accessed on 1/9/2011.
2. Lopez AD , Collishaw NE **,** Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries . Tob Control 1994;3:242-247.
3. Al-Madouj A, Al-Zahrani A, Al-Kawari M, Alasayyad J, Bazarbashi S, Al-Lawati J, Al-Khater A, Al-Asfour A. Eight-Year Cancer Incidence Among Nationals of the GCC states 1998-2005: 1998-2005 Cancer Incidence Report, of Gulf Cooperation Council States [online].Riyadh , Saudi Arabia: Gulf center for cancer registration the research center , executive board of the health ministers council , 2009. Available from : http://www.sgh.org.sa .
4. Tarawneh M, Nimri O. Cancer Incidence in Jordan 2007 [online].12th report. Amman, Jordan: Jordan cancer registry , Non-Communicable Diseases Directorate, Ministry of health , 2007.Available from: http://www.moh.gov.jo .
5. National cancer registry . NCR 2007 : National cancer registry , Lebanese Ministry of Public Health [internet]. Lebanon . 2010. Available from : http://www.moph.gov.lb/prevention/surveillance/documents/CM2007.htm .
6. Advisory Committee to the Surgeon General of the U.S. Public Health Service . Smoking and Health . PHS Pub No. 1103. Washington, DC: U.S. Government Printing office , 1964.
7. States S, Got U. A report of the Surgeon General: The health benefits of smoking cessation . Washington DC : UC. Department of Health and Human Services ; 1990.
8. Garfinkel L , Siverberg E . Lung Cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years . CA Cancer J Clin 1991;41:137-145.
9. Bach PB, Kattan MW , Thornquist MD ,et al. Variations in lung cancer risk among smokers . J Natl Cancer Inst 2003; 95:470-478.
10. Kodama M, Kaneko M, Aida M , et al. Free radical chemistry of cigarette smoke and its implication in human cancer . Anticancer Res 1997;17:433.
11. U.S Surgeon General . The Health Consequences of Involuntary Smoking .CDC Pub No. 87-8398. Washington, DC : U.S. Department of health and human Services,1986.
12. Correa P, Pickle LW, Fontham E, et al. Passive Smoking and Lung Cancer. Lancet 1983;2:595.
13. Doll R. Atmospheric pollution and lung cancer . *Environ Health Perspect 1978;22:23 .*
14. Samet JM . Radon and lung cancer . *J Natl Cancer Inst 1989;81:745-757.*
15. Pershagen G, Akerblom G , Axelson o, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med 1994;330:159.*
16. Whitehell F, Newhouse ML, Bennett DR .A study of the histological cell types of lung cancer in workers suffering from asbestosis in the United Kingdom . *Br J Ind Med 1974;31:398-403.*

17. Martischnig KM, Newell DJ, Barnsley WC et al. Unsuspected exposure to asbestosis and bronchogenic carcinoma . *Br Med J 1977;1:746-749.*

18. Kjjus H, Skjaerven R, Langard S, et al. A case-referent study of lung cancer , occupational exposures and smoking . Role of Asbestos exposure . *Scand J Work Environ Health 1986; 12:203-209.*
19. Huang B, Liu B, Xu M, et al. K-ras gene mutations and Asbestos and welding fumes related human lung cancers . *Wei Sheng Yan Jiu 2000;29:7-9.*
20. Hayes RB. The carcinogenicity of metals in humans . *Cancer Causes Control 1997;8:371-385.*
21. Benson Chen Tze-Ming , Ware G. Kuschner. Non-Tobacco-Related Lung Carcinogenesis . *Epidemiology 1992;3: 55-65.*
22. Alberg AJ , Samet JM . epidemiology of lung cancer. *Chest 2003;123(suppl):21S-49S.*
23. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol , Beta carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med 1994;330:1029-1035.*
24. Omen GS , Goodman GE , Thornquist MD , et al. Effects of combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med 1996;334:1150-1155.*
25. Zheng W, Blot WJ, Liao ML, et al. Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai . *BR J Cancer 1987;56:501.*
26. Vestbo J, Knudsen KM, Rasmussen FV. Are respiratory symptoms and chronic airflow limitation really associated with an increased risk of respiratory cancer ? *Int J Epidemiol 1991;20:375.*
27. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology 1995;6:617.*
28. Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans . *J Natl Cancer Inst 1963;30;249-253.*
29. Salgia R, Sakarin AT. Molecular abnormalities on lung cancer . *J Clin Oncol 1998;16:1207-1217 .*
30. Hitlleman WN, Kurie JM, Swisher SG. Molecular events in lung cancer . In: Fossella FV, Komaki R, Putnam JB (eds) : Lung Cancer. New York: Springer-Verlag;2003:280-298.
31. Potti A, Willardson J, Forseen C, et al. Predictive role of HER-2/neu overexpression and clinical features at initial presentation in patients with extensive stage small cell lung carcinoma . *Lung cancer 2002;36:257-261.*
32. Hirsch FR, Franklin WA, Veve R, et al. HER2/neu expression in malignant lung tumors . *Semin Oncol 2002;29: 51-58.*
33. Yan JJ, Chen FF, Tsai YC, et al. Immunohistochemical detection of BCL-2 protein in small carcinomas . *Oncology 1996;53:6-11.*
34. Jiang ST, Sato Y, Kuwao S, et al. Expression of BCL-2 oncogene protein is prevalent in small cell carcinomas . *J Pathol 1995;177:135-138.*
35. Ritter GA, Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase : A promising therapeutic target in solid tumors . *Semin Oncol 2003;30:3-11.*
36. Hirsch FR, Franklin WA, Veve R, et al. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy . *Semin Oncol 2002;29:3-14.*

37. Hiyama K, Hiyama E, Ishioka S, et al. Telomerase activity in small cell and non-small-cell lung cancers . *J Natl Cancer Inst 1995;87:895-902.*
38. *Sozzi G, Veronese ML, Negrini M, et al. The FHIT gene 3p14.2 abnormal in lung cancer . Cell 1996;85:17-26.*
39. *Yuan J, Knorr J, Altamnnsberger M, et al. Expression of p16 and lack of pRB in primary small lung cancer . J Pathol 1999;189:358-362.*
40. Bogusky MS, McCormick F. Proteins Regulating RAS and its relatives . *Nature 1993;366:643-654.*
41. Westra WH, Slebos RJ, Offerhaus GJ, et al. K-ras oncogene activation in lung adenocarcinomas from former smokers . Evidence that K-ras mutations are an early and irreversible event in the development of adenocarcinoma of the lung . *Cancer 1993;72:432-438.*
42. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O , et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung . *N Engl J Med 1990;323:561-565.*.
43. 2012 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology: Abstract 7503. Presented June 2, 2012.
44. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N , et al. Epidermal growth factor receptor : mechanisms of activation and signaling . *Exp Cell Res 2003;284:31.*
45. Alroy I, Yarden Y. The ErbB signaling network in embryogenesis and oncogenesis : signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions . FEBS Lett 1997;410:83-86.
46. Lewis TS, Shapiro PS, Ahn NG. Signal transduction through MAP kinases cascades. Adv Cancer Res 1998;74:49-139.
47. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, et al . Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy . *Semin Oncol. 2002;29(1 suppl 4): 3-14 .*
48. Fukoka M, Yano S, Giaccone G, et al . Multi-institutional randomized phase II trial of Gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol 2003;21:2237-2246.*
49. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE-A phase III trial of Erlotinib HCL (OSI 774), combined with Carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer . *Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:617.*
50. Neal JW. The SATURN trial: the value of maintenance Erlotinib in patients with non-small-cell- lung cancer. *Future Oncol 2010 Dec;6(12):1827-1832.*
51. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of Gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial . *JAMA 2003;290:2149.*
52. Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to Gefitinib in advanced non-small cell lung cancer . *J Clinic Oncol 2004;22:1103.*
53. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to Gefitinib . *N Engl J Med 2004;350:2129.*

54. Travis WD, Colby TD, Corrin B. Histologic typing of lung and pleural tumors . Sobin LH, series ed . World health organization . International classification of tumors . Berlin , Heidelberg , new york : Springer-Verlag , 1999.
55. Gonzales A, Chanin T, Franklin WA. Molecular and cellular pathology of lung cancer. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al. Lung cancer: Principles and practice , 3d Ed, Lippincott Williams & Wilkins ;2005:231-260.
56. الدكتور خلدون أبو دقة، العلاج الجراحي لسرطان الرئة، بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا في الجراحة الصدرية ، بإشراف الأستاذ الدكتور نزار عباس .
57. الدكتور حسام زكريا ، الخصائص السريرية والتنظيرية و التشريحية المرضية لسرطان القصبات ، رسالة ماجستير في مشافي المواساة و الأسد الجامعي بجامعة دمشق ، بإشراف الأستاذ الدكتور محمود باكير، 2005
58. Kratzke RA, Greatens TM, Rubins JB, et al. Rb and p16 expression in resected non-small cell lung tumors. *Cancer Res 1996;56:3415-3420.*
59. *Otterson GA, Kratzke RA, Coxon A, et al. Absence of p16 protein is restricted to the subset of lung cancer that retains wild type RB. Oncogene 1994:9:3375-3378.*
60. Beasley MB, Lantuejoul S, Abbondanzo S, et al. The p16/cyclinD1/Rb pathway in neuroendocrine tumors of the lung. *Hum Pathol 2003;34:136-142.*
61. Richardson GE, Johnson BE. The biology of lung cancer. *Semin Oncol 2002;29:3-14.*
62. Johnson BE, Argiris A, Downey RJ, et al. Clinical Practice Guidelines in oncology – Small cell lung cancer . Vol.2002: National Comprehensive Cancer Network,2002.
63. Burbee DG, Forgacs E, Zochbauer-Muller S , et al. Epigenetic inactivation of RASSF1A in lung and breast cancers and malignant phenotype suppression .*J Natl Cancer Inst 2001;93:691-699.*
64. Croce CM, Sozzi G, Huebner K. Role of FHIT in human cancer. *J Clin Oncol 1999;17:1618-1624.*
65. Franklin WA, Chanin T, Gonzalez A. Molecular and cellular pathology of lung cancer. IN: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al. Lung cancer: Principles and practice, 3d ED , Lippincott Williams & Wilkins ;2005:231-260.
66. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestation of lung cancer. *Chest 1974;65:299.*
67. Patel AM, Peters SG. Clinical manifestations of lung cancer . *Mayo Clin Proc 1993;68:273.*
68. Poe RH, Israel RH, Marin MA, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in patient with hemoptysis and a non-localizing chest rotengogram. *Chest 1988;93:70.*
69. Yellin A, Rosen A, Reichert N, et al. Superior vena cava syndrome . *Am Rev Respir Dis 1990;141:1114.*
70. Light RW. Malignant pleural effusion . In: Pleural effusion. Philadelphia : Williams & Wilkins, 1990;94.
71. Munk PL, Muller NL, Miller RR, et al. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: CT and pathologic findings. *Radiology 1988;166:705.*
72. Wozniak JA, Gadgeel SM. Clinical presentation of non-small cell carcinoma of the lung . In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al. Lung cancer: principles and practice , 3d ED, Lippincott Williams & Wilkins , 2005;291-303.
73. Mountain CF. The international system for staging lung cancer. *Semin Surg Oncol 2000;18:106-115.*

74. Sobin L, Gospodarowitcz M, Wittekind C, eds. TNM Classification of Malignant Tumor . 7th Edition ed: Wiley-Blackwell;2009.
75. Suzuki M, Yoshida S, Tamura H, et al. Applicability of the revised International association for the study of Lung Cancer staging system to operable non-small-cell lung cancers. *European J of Cardiothoracic surgery 2009:36(6):1031-6.*
76. Fukui T, Mori S, Hatooka S, Shinoda M, Mitsudomi T. Prognostic evaluation based on a new TNM staging system proposed by International Association for the Study of Lung Cancer for resected non-small lung cancers. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 2008;1343-8.
77. Strand RE, Rostad H, Wentzel-Larsen, Von Plessen C. A population based evaluation of the seventh edition of the TNM system for lung cancer. The European Respiratory Journal 2010;36(2):401-7.
78. Kikovits T, End A, Riedl G, Stiebler M, Dekan G, et al. Effects of reclassification from the TNM-6 into the TNM-7 staging system in bronchoplastic resection for non-small cell lung cancer. Interactive cardiovascular and thoracic surgery 2011;13(1):29-34.
79. Youlden RD, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer Geographical Distribution and Secular Trends. *Journal of Thoracic Surgery;2008(3):819-829.*
80. *Boyle P, Parkin D.M . Statistical methods for registries. Cancer Registration Principles and Methods*. International Agency for Research on Cancer Publications. Lyon , France , 1991. [Internet]. Available from : http:// www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp95/sp95-chap11.pdf.
81. Argiris A, Murren JR. Staging and prognostic Factors in Small Cell Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, et al. Lung cancer: principles and practice , 3d ED, Lippincott Williams & Wilkins , 2005;387-399.