



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

دراسة مقارنة بين الخطوط العلاجية الكيماوية كخط أول في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا النقائلية

بحتلمي أعدّ لنيل درجة الماجستير في طبّ الأورام
إعداد طالبة الدراسات العليا:
د.مرح فارس المطر

بإشراف:

م.د.نسرین خازم

رئيس قسم الأورام – كلية الطب البشري جامعة دمشق
جامعة دمشق

٢٠٢٤م

القرار الصادر عن لجنة الحكم

الفلان وف الصبيبة الاله صرت الى

فهرس المحتويات

١	المخلص باللغة العربية
٣	الجزء التمهيدي
٣	المشكلة العلمية لمشروع البحث
٣	هدف مشروع البحث
٤	تصميم البحث و طرائقه
٥	مكان وزمان البحث
٦	الاعتبارات الأخلاقية
٧	الموافقة المستنيرة
الباب الأول – الدراسة النظرية	
٩	الفصل الأول: مقدمة
١١	الفصل الثاني: سرطان الرئة (التصنيف النسيجي- العوامل المؤهبة)
١٤	الفصل الثالث: سرطان الرئة (التظاهرات السريرية- التشخيص)
١٨	الفصل الرابع: سرطان الرئة (التصنيف المرحلي)
٢٢	الفصل الخامس: سرطان الرئة (الإنذار – التدبير)
الباب الثاني – الدراسة العلمية	
٣٠	الفصل الأول: أهمية البحث و أهدافه
٣٢	الفصل الثاني: المرضى و طرق البحث
٣٥	الفصل الثالث: الاستبيان
٣٧	الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية
٥٢	الفصل الخامس: المناقشة و تحليل النتائج
٥٤	الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية
٦٠	الاستنتاجات و التوصيات
٦٣	المخلص ABSTRACT باللغة الانجليزية
الباب الثالث – المراجع	

جدول الأشكال والمخططات والجداول

الصفحة	الأشكال
٢٤	(١) خطوط المعالجة الهدفية و المناعية و الكيماوية ل NSCLC
٢٦	(٢) توضيح لبروتوكولات العلاج المناعي المشترك
٢٧	(٣) بروتوكولات العلاج الكيماوي في الخط الأول في النمط غير صغير الخلايا
٣٠	(٤) ترتيب حالات السرطان وفق عدد الحالات الجديدة لعام ٢٠٢٠
٣٠	(٥) نسب وقوع NSCLC وفق المرحلة
٣١	(٦) نسب وقوع NSCLC في مشفى البيروني الجامعي
٣٥	(٧) استمارة مرضى دراسة الخط الأول في علاج ورم الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي في مشفى البيروني الجامعي
٣٦	(٨) الاستمارة الخاصة بالسميات الدوائية
الصفحة	المخططات
٣٣	(١) طريقة تطبيق العلاج لمرضى دراستنا
٤٢	(٢) توزيع نمط الاستجابة بعد ثلاث جرعات بحسب ذراع المعالجة
٤٣	(٣) توزيع نمط الاستجابة ست جرعات بحسب ذراع المعالجة
٤٥	(٤) منحني البقيا بدون نكس لكابلان ميبه عند مرضى دراستنا
٤٦	(٥) منحني البقيا بدون نكس لكابلان ميبه عند مرضى دراستنا عند وجود خسارة وزن أقل من ١٠%
٤٧	(٦) منحني البقيا بدون نكس لكابلان ميبه عند مرضى دراستنا عند وجود خسارة وزن أكثر من ١٠%
٥٠	(٧) السميات الدوائية الشديدة
٥١	(٨) السميات الدوائية جميع الدرجات
الصفحة	الجداول
١٨	(١) تصنيف أورام الرئة حسب الإصدار الثامن ل AJCC
٢١	(٢) التصنيف التشريحي لسرطان الرئة
٣٨	(٣) خصائص المرضى المصابين بسرطان الرئة بحسب ذراع المعالجة
٤٠	(٤) خصائص الورم بحسب ذراع المعالجة
٤١	(٥) نتائج علاج مرضى دراستنا حسب ذراع العلاج
٤٤	(٦) عدد حالات النكس و معدل البقيا بدون تطور مرضي
٤٨	(٧) مقارنة الآثار السمية لمرضى دراستنا
٥٤	(٨) مقارنة بين دراستنا و دراسة Jafar حسب العمر و الجنس و المرحلة

٥٥	(٩) مقارنة بين دراستنا و دراسة Jafar حسب الاستجابة السريرية
٥٥	(١٠) مقارنة بين دراستنا و دراسة Jafar حسب السميات الدوائية
٥٧	(١١) مقارنة بين دراستنا و دراسة Ralph و Young حسب العمر و الجنس و المرحلة
٥٧	(١٢) مقارنة بين دراستنا و دراسة Ralph و Young حسب الاستجابة السريرية
٥٨	(١٣) مقارنة بين دراستنا و دراسة Ralph و Young حسب السميات الدوائية
٥٩	(١٤) مقارنة بين دراستنا و دراسة Dimitra

قائمة الاختصارات

BM	Brain Metastases
CR	Complete Response
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
OS	Overall Survival
PD	Progression Disease
PDL-1	Programmed Death Ligand -1
PEM\IC	Pemetrexed\ Carboplatine
PET-CT	Positron Emission Tomography
PFS	Progression Free Survival
PR	Partial Response
SD	Stable Disease
T N M	Tumor –Nodes – Metastases
VINIC	Vinorelbin\ Carboplatine

الملخص

زاد معدل الإصابة بسرطان الرئة على مستوى العالم بانتظام خلال العقود الماضية، حيث يحتل سرطان الرئة المركز الثاني المسبب للسرطان بعد سرطان الثدي عند النساء و سرطان البروستات عند الرجال و المسبب الأول للوفيات المرتبطة بالسرطان عند كلا الجنسين .
و يمثل سرطان الرئة غير صغير الخلايا " NSCLC " حوالي ٨٠% من جميع أورام الرئة ، و يصعب تشخيص سرطان الرئة في مراحله المبكرة حيث تقدر نسبة سرطان الرئة النقائلي عند التشخيص حوالي ٥٧% من المرضى ، لذلك ركزنا في بحثنا هذا على مقارنة الخطوط العلاجية المستخدمة كخط أول لسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي .

الهدف من البحث:

هدف البحث الرئيسي:

تحديد الاستجابة السريرية و الشعاعية للعلاج الكيماوي و البقايا الخالية من الورم و المقارنة بين البرتوكولات المقدمة كخط أول لسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي .

أهداف البحث الثانوية:

مقارنة التأثيرات الجانبية بين البرتوكولات المطبقة.

طريقة البحث:

سجلت بيانات مرضى سرطان الرئة غير صغير غير شائك الخلايا الانتقالي و سجلت الاستجابة على البروتوكول العلاجي المطبق في الخط الأول و تم متابعة المرضى لمدة ستة أشهر مع تقييم سريري و مخبري في كل زيارة للمشفى و تقييم شعاعي كل ٣ أشواط حسب كل حالة ، و كما تم تسجيل السميات الدموية لكل بروتوكول في حال حدوثها خلال فترة المعالجة ، و من ثم تم اختيار مرضى الدراسة من النمط الغدي فقط و المعالجون بأحد البروتوكولين التاليين (بيمتركسيد / كاربوبلاتين ، فينورلبيين / كاربوبلاتين) .

نتائج البحث:

- ✓ لوحظ أن أشيع المرضى المراجعين لشعبة الرئة في مشفى البيروني كانوا بالمرحلة الانتقالية عند التشخيص ، مع شيوع النمط غير صغير الخلايا الغدي بنسبة ٣٦% و كانت نسبة المرضى النقائلين منهم ٧٧% .
- ✓ لوحظ شيوع إصابة الذكور في المجموعتين ، و أغلب المرضى كانوا من المدخنين .
- ✓ جميع مرضى الدراسة راجعوا بقصة نقص وزن .
- ✓ معظم المرضى كانوا بحالة عامة جيدة عند التشخيص $PS < 2$.
- ✓ تُعد النقائل العظمية أشيع أماكن توضع للنقائل في مرضى دراستنا .
- ✓ لا فرق إحصائي هام بين النظاميين العلاجيين من ناحية معدل الإستجابة بقيمة P value=0.4 .

- ✓ معدل البقاء بدون تطور مرضي ٢٤ أسبوع بلغ ٥٠% في المجموعة المعالجة بـ VIN/C ، في حين بلغ ٣٩% في المجموعة المعالجة بـ PEM/C .
- ✓ التأثير الجانبي الأشيع عند استخدام VIN/C هو الإقياء تلاه فقر الدم ، و أشيع عرض جانبي عند استخدام PEM/C كان قلة العدلات ، و لوحظ أن التحمل الدوائي أفضل عند استخدام البرتوكول بيمتركسيد/كاربوباتين .

الخلاصة:

أظهرت هذه الدراسة التي أجريت على مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي أفضلية هامة للبرتوكول العلاجي بيمتركسيد / كاربوباتين من حيث تحمله الدوائي الأفضل وتأثيراته الجانبية الأقل مع معدل استجابة عامة وفترة استجابة مقاربة إحصائياً للبرتوكول العلاجي فينورلبيين / كاربوباتين.

الكلمات المفتاحية:

سرطان رئة غير صغير الخلايا ، النمط الغدي ، الانتقالي ، علاج كيماوي ، بيمتركسيد ، فينورلبيين ، بولاتين .

التمهيد

مشكلة البحث:

ماهي البقيا الخالية من التطور المرضي و ما هو معدل الاستجابة في سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي فوق الخط العلاجي المقدم في مشفى البيروني الجامعي ؟

تساؤلات البحث:

- هل هنالك فرق هام إحصائي في الاستجابة السريرية و الشعاعية عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا تبعا للخط العلاجي المقدم ؟
- هل هنالك فرق هام إحصائي في البقيا الخالية من المرض عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا تبعا للخط العلاجي المقدم ؟
- ماهي أهم التأثيرات الجانبية لكل خط علاجي مقدم ؟

الهدف من البحث:

تحديد الاستجابة السريرية والشعاعية للعلاج الكيماوي والبقيا الخالية من الورم والمقارنة بين البرتوكولات المقدمة كخط أول لسرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي ،بالإضافة إلى مقارنة التأثيرات الجانبية بين البرتوكولات المطبقة.

أهمية البحث:

زاد معدل الإصابة بسرطان الرئة على مستوى العالم بانتظام خلال العقود الماضية، حيث يصعب تشخيص سرطان الرئة في مراحله الباكرة حيث تقدر نسبة سرطان الرئة الانتقالي عند التشخيص حوالي ٥٧% من المرضى ، و لوحظ أنه أشيعاً لأنماط من النمط غير صغير الخلايا الغدي نسبة ٤٠%- ٥٠% من كل سرطانات الرئة لذلك ركزنا في بحثنا هذا على مقارنة الخطوط العلاجية المستخدمة كخط أول لسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي.

مسوغات البحث:

إن أغلب الدراسات التي أجريت لدراسة سرطان الرئة غير صغير الخلايا هي دراسات راجعة ولم تؤكد حتى الآن أفضلية خط علاجي على آخر من حيث الإنذار و البقاء لسرطان الرئة ، لذلك ستجرى هذه الدراسة في مشفى البيروني الجامعي لتحديد بقاء و إنذار سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي تبعا للخط العلاجي المقدم و من ثم مقارنتها مع الدراسات العالمية، والخروج باقتراحات من أجل دراسات قادمة مستقبلية حول العلاج الأفضل و البقاء الكلية لسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي.

تصميم البحث و طرائقه:

تصميم الدراسة:

دراسة مقارنة بين الخطوط العلاجية الكيماوية كخط أول في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا الانتقالية من النمط الغدي.

دراسة حشدية راجعة لمرضى سرطان الرئة الانتقالي غير صغير الخلايا من خلال استجواب المرضى المراجعين لعيادة سرطان الرئة في مشفى البيروني الجامعي من خلال العودة إلى أضيابير المرضى في شعبة الرئة في مشفى البيروني الجامعي المقبولين خلال فترة الدراسة (١-١-٢٠١٩ وحتى ٣١-١٢-٢٠٢٠).

طريقة البحث:

سجلت بيانات المرضى و التشريح المرضي و مرحلة المرض و عدد النقائل و مكانها ، و سجلت الاستجابة على البرتوكول العلاجي المطبق في الخط الأول ، مع تقييم سريري و مخبري في كل زيارة للمشفى لتحري وجود سمية دوائية مرتبطة بالعلاج المطبق ، و تقييم شعاعي بإجراء طبقي مسح للجسم كل ٣ أشواط .

جمهرة الدراسة :

جميع مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي المراجعين لمشفى البيروني الذين يحققون معايير الاشتمال و غير مستبعدين بمعايير الاستبعاد والموافقون على المشاركة في الدراسة .

مكان البحث:

مشفى البيروني الجامعي.

زمان البحث:

بدءاً من تاريخ الموافقة و حتى سنة.

معايير الاشتمال :

جميع المرضى المشخص لهم سرطان رئة غير صغير الخلايا الذين يحققون المعايير التالية :

- ١ . السرطان مثبت نسيجياً
- ٢ . من النمط الغدي فقط ، و المعالجون بأحد البروتوكولين (بيمتركسيد / كاربوبلاتين ،
فينورلبيين / كاربوبلاتين) .
- ٣ . التصنيف المرحلي :مرحلة رابعة سريرياً و شعاعياً أو بعد عمل جراحي .
- ٤ . طفرة EGFR = WT .
- ٥ . لم يتلقوا علاجاً كيماوياً سابقاً .
- ٦ . حالة عامة حسب سلم الـ (ECOG): 0, 1, 2

معايير الاستبعاد :

- ١ . كل حالة سرطان غير مثبت نسيجياً .
- ٢ . من النمط كبير و شائك الخلايا .
- ٣ . المرض بالمراحل الباكرة أو المتقدم موضعياً .
- ٤ . المرضى الذين تلقوا علاج شعاعي متزامن مع العلاج الكيماوي .
- ٥ . وجود ورم بدئي آخر غير سرطان الرئة .
- ٦ . حالة عامة حسب سلم الـ (ECOG): > 2 .

الموارد المتاحة :

من مشفى البيروني الجامعي.

الدراسات المرجعية:

- دراسة فرنسية بعام ٢٠١٤، شملت الدراسة ١٥٣ مريض سرطان رئة غير شائك الخلايا تلقى ١٠٢ مريض علاج بالفينورلبيين مع البلاتين و ٥١ مريض علاج ب البيمتركسيد مع البلاتين كخط أول ، ثم أظهرت النتائج أن الفينورلبيين و البلاتين لديهما فعالية متوافقة مع تلك التي تحققت باستخدام البيمتركسيد مع البلاتين مع تأثيرات جانبية مقبولة في البروتوكولين و أفضلية لبروتوكول بيمتركسيد/ بلاتين .
- دراسة يابانية بعام ٢٠١٢، وهي دراسة وحيدة الذراع شملت ٥١ مريض من مرضى سرطان الرئة غير شائك الخلايا في المرحلتين (stage IIIB , IV) تم معالجتهم ب البيمتركسيد و الكاربوبلاتين كخط أول و أظهرت النتيجة أن المشاركة بينهم كانت آمنة و فعالة في سرطان الرئة غير شائك الخلايا و على الرغم من أن حجم العينة كان صغير جدا إلا أن النتائج تشير إلى أن البيمتركسيد هو دواء أساسي في سرطان الرئة غير شائك الخلايا .
- دراسة أمريكية بعام ٢٠٠٥، دراسة وحيدة الذراع شملت ٥٠ مريض من مرضى سرطان الرئة غير شائك الخلايا في المرحلتين (stage IIIB , IV) تم معالجتهم ب البيمتركسيد و الكاربوبلاتين كخط أول و أظهرت النتيجة أن هذا البروتوكول العلاجي لسرطان الرئة غير شائك الخلايا فعال و محمول بشكل جيد جدا .
- دراسة يونانية بعام ٢٠١٦، دراسة وحيدة الذراع لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعيا و النقائلي ، وبلغ عددهم ٣٩ مريض تلقى كل منهم كخط أول البيفاسيزوماب مع البيمتركسيد و الكاربوبلاتين ، تأتي أهمية الدراسة من استخدام البيفاسيزوماب لدى هؤلاء المرضى و خصوصا مع نقائل دماغية ، و أظهرت النتيجة : أن العلاج ب البيفاسيزوماب بالإضافة للبيمتركسيد و الكاربوبلاتين فعال و محمول جيدا و أدى لزيادة الفترة الخالية من المرض في حالات سرطان الرئة غير صغير الخلايا .

أخلاقيات البحث:

- الالتزام بالسريّة التامة للمعلومات.
- أخذ الموافقة المستنيرة لكل فرد يدخل بالدراسة .
- أخذ موافقة رئاسة شعبة الرئة و إدارة مشفى البيروني الجامعي لاطلاع علملفات المرضى، والحصول على العيناتو المعلومات اللازمة.

نص الموافقة المستنيرة:

عنوان البحث: مقارنة الخطوط العلاجية الكيماوية المقدمة في مشفى البيروني الجامعي كخط أول انتقالي لسرطان الرئة غير صغير الخلايا .

أنا الدكتور/ة مرح المطر طالبة دراسات عليا اختصاص طب أورام في كلية الطب البشري في جامعة دمشق.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا تعني تزويدنا بالمعلومات الخاصة بمرضكم لملاء استبيان خاص بالبحث، مع التأكيد على أن هذه البيانات ستبقى سرية، ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها. كما سيتم ترميز المشاركين (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء). إن المشاركة لن تحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، ولكحق الانسحاب متى تشاء. يرجى تسجيل الاسم مع التوقيع أسفل الاستمارة في حال الموافقة على المشاركة في البحث.

الباب الأول

القسم النظري

الفصل الأول

مقدمة:

زاد معدل الإصابة بسرطان الرئة على مستوى العالم بانتظام خلال العقود الماضية، حيث يحتل سرطان الرئة المركز الثاني المسبب للسرطان بعد سرطان الثدي عند النساء و سرطان البروستات عند الرجال و المسبب الأول للوفيات المرتبطة بالسرطان عند كلا الجنسين . و يمثل سرطان الرئة غير صغير الخلايا " NSCLC " حوالي ٨٠% من جميع أورام الرئة ، و يصعب تشخيص سرطان الرئة في مراحله المبكرة حيث تقدر نسبة سرطان الرئة النقائلي عند التشخيص حوالي ٥٧% من المرضى ، لذلك ركزنا في بحثنا هذا على مقارنة الخطوط العلاجية المستخدمة كخط أول لسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي .

وبائيات سرطان الرئة:

تقدر منظمة الصحة العالمية نسبة الوفيات المرتبطة بالسرطانات بشكل عام ب٩,٩ مليون حالة لعام ٢٠٢٠، ويعد سرطان الرئة مسؤول عن ١,٧٩ مليون حالة وفاة، وهي نسبة مرتفعة جداً حيث تعادل مجموع نسب الوفيات المرتبطة بسرطانات البروستات والثدي والمستقيم والكولون مجتمعة¹. يعتبر سرطان الرئة السرطان الثاني من حيث الشيوع عند الرجال وعند النساء، ويأتي بالمرتبة الأولى وبفارق كبير من حيث السبب الأساسي المؤدي للوفاة بسبب السرطان لدى الجنسين في الولايات المتحدة الأمريكية، حيث يشكل ١١,٤% من مجموع السرطانات و ١٨% من الوفيات المرتبطة بالسرطان².

يقدر العمر الوسطي عند التشخيص بـ ٧٠ سنة وتبلغ ذروة الحالات الجديدة في الفئة العمرية بين ٦٥ و ٧٤ سنة وتبلغ ٣١,٩%، تتناقص بعدها لتبلغ ٩,١% عند الأشخاص < ٨٤ سنة ، وقبلها ١,٥% عند الأشخاص > ٤٥ سنة⁴.

كما هو الحال في نسبة حالات الوقوع كذلك الأمر بالنسبة لحالات الوفيات حسب الفئة العمرية حيث نجد النسبة الأعلى في الفئتين ٦٥-٧٤ بـ ٣٠,٨%، و ٧٥-٨٤ وتبلغ ٢٩,٤% و النسبة لعمر < ٨٤ هي ١١,٥%

و نلاحظ أدنى نسبة للوفيات عند الفئات العمرية الصغيرة حيث بلغت ٠,٩% للأعمار ٢٠-٣٤ و كانت ٧,٦% للأعمار ٤٥-٥٤.

يصعب تشخيص سرطان الرئة في مراحله المبكرة ويبدو ذلك جلياً من توزع المراحل عند التشخيص، حيث يشخص سرطان الرئة الموضع (المحدد بمكان الإصابة) عند ١٦% من المرضى، والناحي

(انتشار إلى العقد اللمفية) عند ٢٢%، بينما البعيد (نقائل) عند ٥٧%، أما غير المعروف (غير محدد المرحلة بعد) عند ٥%.

قدر عدد الأشخاص المصابين بسرطان الرئة والقصبات على قيد الحياة في الولايات المتحدة عام ٢٠٢٠ بـ (٤٠٨,٨٠٨) مصاب⁴، ويبدو واضحاً من نسب الوفيات المرتفعة الإنذار السيء لسرطان الرئة، فوفقاً لبيانات الـ SEER بين (٢٠١٥,٢٠٢٠) تبلغ نسبة البقاء لخمس سنوات ١٧,٤% تختلف نسب البقاء لخمس سنوات وفقاً للمرحلة عند التشخيص حيث تبلغ ٥٤% في الموضع، و ٢٧,٤% في الناحي، بينما تبلغ في النقائلي ٤,٧%، وغير المعروف ٧,٥%.

إن الوبائية العالمية لسرطان الرئة غير صغير الخلايا لم تتغير على مدى السنوات القليلة الماضية، حيث يشكل تقريباً ٨٠-٨٥% من تلك الحالات، و أشيع أنماط ورم الرئة غير صغير الخلايا للنمط الغدي حيث يشكل ٤٠-٥٠% من كل سرطانات الرئة.

على أي حال، حدث مؤخراً "تطور كبير بالنسبة لسرطان الرئة من حيث أساليب المسح، طرق التشخيص والعلاج، تطور بالمعالجة الشعاعية بما فيها (SABR) المعالجة الشعاعية الاجتثاثية، والمعالجات الهدافية (5,6,7,8).

الفصل الثاني

سرطان الرئة (التصنيف النسيجي - العوامل المؤهبة)

التصنيف النسيجي لسرطان الرئة⁽²³⁾

يصنف سرطان الرئة لسرطان رئة غير صغير الخلايا وسرطان رئة صغير الخلايا بالإضافة لنسبة قليلة من السرطانات الأخرى كالساركوماتو الكارسينويد والسرطانات الغير متميزة.

سرطان الرئة صغير الخلايا Small Cell Carcinoma:

ويشكل حوالي ١٠-١٥% من سرطانات الرئة، يحدث عادة عند المدخنين، يتوضع بشكل مركزي ولا يتكهف، ينمو بسرعة ونقائله مبكرة، حيث أن ٧٠% من المشخصين بسرطان رئة صغير الخلايا يكون لديهم نقائل بعيدة عند التشخيص.

سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non Small Cell:

ويشكل حوالي ٨٥% من سرطانات الرئة، ويقسم إلى:

السرطان شائك الخلايا (SCC): (Squamous cell carcinoma)

يشكل ٢٠-٢٥% من السرطانات الرئوية، يتوضع بشكل مركزي غالباً، وينمو ببطيء ونقائله متأخرة، كما أنه قد يتنخر أو يتكهف. يرتبط بشدة بالتدخين.

السرطان كبير الخلايا (Large Cell Carcinoma):

ويشكل حوالي ١٠-١٥% من سرطانات الرئة، يحدث عند المدخنين عادة، ويعطي نقائل مبكرة.

السرطان الغدي (ADK):

يشكل ٤٠-٥٠% من كل سرطانات الرئة في الولايات المتحدة الأمريكية. يتوضع غالباً في محيط الرئة، وفي الطرق الهوائية الصغيرة نسيجياً، لذلك ليس من السهل أن تكشف السرطانة الغدية بواسطة الفحص الخلوي للقصع، أو الأنواع الأخرى (تنظير القصبات) على الأقل في المراحل المبكرة.

يعد الـ ADK سرطان الرئة الأكثر حدوثاً عند النساء ويعتبر حدوثه بتزايد، كذلك يعتبر من السرطانات التي تحدث بنسبة عالية عند الأشخاص غير المدخنين. يبدأ بشكل عام في أجزاء محيطية من الرئة، ويملك ميل قوي للانتقالات، تعتبر الانتقالات الدماغية الأكثر شيوعاً.

المؤهبات والمسببات:

يرتبط حدوث سرطان الرئة بعدة عوامل متعلقة بالبيئة ونمط الحياة، ويعد التدخين الأهم من بين هذه العوامل.

التدخين :

وهو عامل الخطورة الأساسي في تطور سرطان الرئة ويتهم بـ ٩٠% من سرطان الرئة⁽¹¹⁾، وتقدر خطورة الإصابة بسرطان الرئة عند مدخن حالي بمعدل ١ باكييت/يوم لمدة ٤٠ سنة بـ ٢٠ ضعف قياساً بشخص غير مدخن أبداً، وهناك عوامل تزيد خطورة تطور سرطان الرئة عند المدخنين منها التعرض لعوامل مسرطنة وأشهرها الأسبستوز.

لذلك فإن الخطوة الأساسية في الوقاية من سرطان الرئة هي العمل على حماية الإنسان من البدء بالتدخين وتشجيع المدخنين لإيقاف التدخين، حيث إن خطورة الإصابة بسرطان الرئة تنخفض تدريجياً عند المنقطعين عن التدخين لتصل إلى ضعف الخطورة خلال ١٥ سنة وتبقى ثابتة قياساً بغير المدخنين [12].

ومن بين جميع الأنماط النسيجية لسرطانات الرئة فإن الورم شائك الخلايا والورم صغير الخلايا هما النمطان الأكثر ارتباطاً من الناحية السببية بالتدخين حيث أن ٩٨% من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا لديهم قصة تدخين^(13,14).

تحتوي السجائر أكثر من ٣٠٠٠ عنصر كيماوي، كشف منها ٤٠ عنصر له تأثير مسرطن^(15,16). ويتعلق خطر سرطان الرئة بفترة التدخين (طول فترة التدخين) وأيضاً شدة التدخين (الكثافة)، قد يؤدي إيقاف التدخين عند المرضى المشخص لديهم ورم رئة غير صغير الخلايا إلى تحسين البقاء.

العلاج الشعاعي:

المعالجة الشعاعية يمكن أن تزيد خطر الإصابة بسرطان رئة ثانوي عند مرضى أورام أخرى (ثدي، لمفوما هودجكن، ..).

حيث لوحظ بدراسات راجعة زيادة خطورة الإصابة بسرطان الرئة عند النساء اللواتي تلقين علاج شعاعي تالي لإستئصال ثدي تام.⁽¹⁷⁾

وكذلك زادت الخطورة عند مرض هودجكن الذين عولجوا شعاعياً.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

أسباب أخرى:

الرادون (غاز حامل ناجم عن التلاشى الإشعاعي للراديو): سجلت حالات إصابة بسرطان الرئة غير صغير الخلايا عند التعرض له، ويعتبر حالياً "ثاني أشيع سبب لسرطان الرئة غير صغير الخلايا بعد التدخين (13).

تزيد الأمراض الرئوية المزمنة من خطورة حدوث سرطانات الرئة كالنفاخ الرئوي والإصابات السلية المزمنة والتهاب القصبات المزمن (20).

يعتبر تطور سرطان الرئة ذو ارتباط وثيق بوجود بعض المواد الصناعية في البيئة مثل: الأسبستوز، أدخنة قطران الفحم، عوادم الديزل والمواد المشعة (20).

لم تحدد حتى الآن بشكل واضح تماماً أهمية **العوامل المتعلقة بالتغذية** في زيادة أو إنقاص الخطورة لكن النمط الغذائي الغني بالفيتامينات (فيتامين A خاصة وفيتامين C وفيتامين E) يعد من العوامل الوقائية، ونقص تناول مضادات الأكسدة عموماً يزيد من خطورة الإصابة (21).

الفصل الثالث

سرطان الرئة (التظاهرات السريرية - التشخيص)

التظاهرات السريرية: (24)

يكتشف سرطان الرئة عادةً "بعمر بين ٥٠-٧٠ سنة، ونادراً" ما يشاهد بأعمار أقل من ٣٠ سنة، ويعد سرطان الرئة من بين الأورام المخاتلة جداً"، حيث يراجع بعض المرضى بأفات غير عرضية، تكشف صدفة بالاستقصاءات.

تكشف معظم سرطانات الرئة عند حدوث انضغاط موضعي ناتج عن الورم أو عن امتداد مباشر للورم أو انتقال بعيد، وذلك لأن النسيج الرئوي لا يحوي أليفاً حسية عصبية.

تقسم الأعراض إلى:

- أعراض ناجمة عن نمو الورم موضعياً والانتشار داخل الصدر.
- أعراض الانتقالات البعيدة .
- أعراض جهازية غير نوعية: أو متلازمات نظيرة ورمية.

أعراض وعلامات متعلقة بنمو الورم موضعياً والانتشار داخل الصدر:

تنتج الأورام ذات التوضع المركزي: سعال ووزيز موضع ونفث دموي وأعراض وعلامات انسداد الطرق الهوائية والتهاب الرئة، بعد الانسداد بالورم يؤدي لأعراض تتجلى بزلة تنفسية وحرارة وسعال منتج (25-26).

أما الأورام ذات التوضع المحيطي: تكون على الأرجح غير عرضية عندما يكون الورم غير منتشر ومحصور ضمن الرئة، أحياناً يمكن أن يحدث سعال وألم صدري نتيجة التهاب الجنب.

تعتبر البحة في الصوت من أهم الاضطرابات العصبية وتنتج عن إصابة العصب الحنجري الراجع وغالباً العصب الحنجري الأيسر والذي قد يكون مترافقاً مع صعوبة في البلع لكل من السوائل والجوامد مما قد يؤدي لحدوث استنشاق.

قد يؤدي الضغط على المري إلى صعوبة بالبلع.

تترافق إصابة العصب الحجابي مع فواق مبكر ويؤدي لاحقاً إلى شلل وارتفاع نصف الحجاب الحاجز مما يؤدي لحدوث زلة تنفسية.

تترافق المتلازمة الوعائية الرئيسية مع امتداد سرطان الرئة إلى داخل المنصف وتدعى بمتلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي (SVC)، وتعتبر شائعة جداً" وتحدث بسبب غزو الورم للوريد الأجوف العلوي أو الضغط الخارجي على الوريد الأجوف العلوي من قبل الورم أو قد يحدث أيضاً" بسبب حدوث خثار داخل تجويف الوريد. يشكل سرطان الرئة ٦٠-٩٥% من أسباب هذه المتلازمة، وفي ٨٥% من الحالات يكون الورم البدئي في الرئة اليمنى. وبشكل أساسي في الفص العلوي الأيمن أو جذر القصبة الرئيسية اليمنى (27).

تحدث متلازمة بانكوست الكلاسيكية بالأورام القمية وتنتشر ب (اعتلال الضفيرة العضدية السفلية ومتلازمة هورنر وبالألم الكتفي)، وربما تصبح ظاهرة بسبب الغزو الموضعي للضفيرة العضدية السفلية (الجذور العصبية للظهرية الأولى والرقبية الثامنة) وجدار الصدر، كما قد يتسبب الورم بأعراض ناجمة عن غزو الضلع الأول أو الثاني أو الفقرات وجذور عصبية أخرى. تكون معظم أورام التلم العلوي من النمط شائك الخلايا أو الغدي أو حتى من النمط صغير الخلايا. تنشأ إصابة التامور من الامتداد المباشر للورم أو نتيجة للانتشار الراجع للورم من خلال المنصف والطرق الهوائية المحيطة بالقلب.

الأعراض المرتبطة بالانتقالات البعيدة:

يتم اكتشاف ٣٠-٤٠% من مرضى ورم الرئة غير صغير الخلايا و ٦٠% من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا بورم منتقل. وتعتبر الجملة العصبية المركزية والعظام والكظر والكبد من أهم المواقع للانتقالات الدموية.

تشمل الأعراض العصبية كل من:

- الصداع الغير النوعي وهو العرض الغالب ويحدث بنسبة ٤٠% من المرضى. (28)
- التغيرات بالحالة الذهنية ونراها عند ٣٠-٣٥% من المرضى.
- الاختلاجات المعممة أو الموضعية ونراها عند ١٠-٢٠% من المرضى.

الأعراض الجهازية غير النوعية والمتلازمات نظيرة الورمية:

تتمثل بالقهم (> ٣٠%) وفقدان الوزن غير المترافق دائماً" بقصة فقد شهية لدى نصف المرضى، والتعب العام الذي يحدث لدى ثلث المرضى.

تحدث الحمى وفقر الدم بحالات قليلة (>20%) من المرضى.

تتضمن التصنيف الرئيسية للمتلازمات نظيرة الورمية: (غدي صماوي- عصبي- جلدي-عضلي حركي-قلبي وعائي- تظاهرات دموية)، ويعتبر من أهمها(29):

التنثني عند الرجال: تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بسرطان الرئة كبير الخلايا.

فرط كالسيوم الدم: تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بسرطان الرئة شائع الخلايا.

الاعتلال المفصلي العظمي الرئوي الضخامي: تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بسرطان الرئة الغدي.

الإفراز غير الملائم للـ ADH: تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا.

فرط التخثر: تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بسرطان الرئة الغدي.

قد تسبق الأعراض الناجمة عن هذه المتلازمات التشخيص بعدة أشهر، وقد تكون العرض الأولي للنكس بعد الهجوع، وخلافاً للمتلازمات العصبية الصماوية والتي تستطيع فيها المعالجة الناجحة أن تسيطر وبشكل فعال على الأعراض، فإنه في حال حدوثها فشدة الأعراض العصبية لا ترتبط بحجم الورم وغالباً لا يتحسن بالمعالجة المضادة للورم (نفس المتلازمة). كما يعتبر اعتلال الأعصاب المحيطية تحت الحاد الاضطراب العصبي النظير الورمي الأكثر شيوعاً في حال ورم الرئة غير صغير الخلايا.

التشخيص:

يتم التشخيص عن طريق إجراء الفحص السريري الدقيق⁽³⁰⁾

وعن طريق الاستقصاءات الشعاعية التالية :

الصورة البسيطة⁽³²⁾: تبقى الطريقة الأسهل لتحديد وكشف سرطان الرئة عند المريض.

الطبقي المحوري⁽³³⁾: تبقى التقنية غير الغازية الأكثر فعالية للتقييم.

الرنين المغناطيسي MRI: (وهو الإجراء المفضل على الطبقي المحوري) لتقييم وجود نقائل دماغية.

التصوير البوزيتروني PET-SCAN⁽³⁴⁾: يعتبر استقصاءً نوعياً لتقييم العقد اللمفية المنصفية والنقائل البعيدة .

بالإضافة لومضان العظام: في حال وجود أعراض أو عند ارتفاع قيم .

و يتم تأكيد التشخيص عن طريق أخذ عينة نسيجية من الآفات الموجودة إما عن طريق الرشف بالإبرة الدقيقة **FNA⁽³⁷⁾** للآفات المحيطية ، أو عن طريق تنظير القصبات ⁽³⁸⁾ للآفات المركزية .

كذلك يتم طلب تقييم مخبري شامل عند التشخيص ⁽³⁹⁾:

تعداد الكريات البيض والصيغة والخضاب والصفائح. وذلك لتحري تطور غزو لنقي العظم، لذلك في حال وجود اضطراب في التعداد (نقص الصفائح عن 100 ألف، والخضاب عن 10، والمعدلات عن 1000) أو وجود خلايا شاذة في الدم المحيطي فإن هذا يستوجب إجراء بزل نقي وخزعة عظم لنفي أو إثبات النقائل إلى نقي العظم.

معايرة الكلس والفوسفاتاز القلوية لأن ارتفاعها قد يشير إلى النقائل العظمية، وهذا يستوجب إجراء ومضان للعظام حتى ولو لم توجد أعراض نقائل عظمية مثل الألم.

معايرة شوارد الدم لأنها قد تشير إلى أعراض متلازمات نظيرة ورمية. كذلك نقص شاردة الصوديوم يشير إلى سوء في الإنذار.

معايرة المستوى المصلي للخميرة النازعة للهيدروجين من اللاكتات LDH حيث أن ارتفاع LDH مؤشر على كبر حجم الورم ويدل على إنذار سيء.

تقييم مخبري للوظائف الكبدية والكلى حيث أن اضطرابات وظائف الكبد قد تشير إلى النقائل الكبدية.

الفصل الرابع

سرطان الرئة (التصنيف المرحلي)

التصنيف المرحلي الحديث لسرطان الرئة: (45)

إن للتقييم المرحلي الدور الأساسي في تحديد العلاج والإنذار في سرطان الرئة غير صغير الخلايا حيث يتم تصنيفه وفق المنظومة TNM.

التصنيف الجديد لأورام الرئة الذي يعتمد على منظومة TNM

tumor = T

node = N

.Metastasis=M

حيث تم تطويره من قبل الرابطة الدولية لدراسة أورام الرئة (IASLC) واعتمد من قبل اللجنة المشتركة الأمريكية للأورام (AJCC) في إصدارها الثامن لتصنيف أورام الرئة.

جدول (1) التصنيف المرحلي لورم الرئة (TNM) حسب الإصدار الثامن ل AJCC

T الورم البدني	
T _x	لا يمكن تقييم الورم البدني أو أن الورم تم استقصاؤه من خلال تواجد الخلايا الخبيثة بالقشع أو الغسالة القصبية ولكنه لا يشاهد على التصوير الشعاعي أو التنظير القصبي.
T ₀	لا دليل على الورم البدني
T _{is}	Carcinoma in Situ
T ₁	الورم أصغر أو يساوي 3 سم بقطره الأعظمي، محاط بنسيج رئوي أو بالجانب الحشوية دون

غزو أبعد من القصبات الفصية (وليس الرئيسية) بتنظير القصبات*. T_{1a} الورم بقطر أعظمي أقل أو يساوي 2سم T_{1b} الورم بقطر أعظمي أكبر من 2سم ولكنه أقل أو يساوي 3سم	
الورم الذي يحقق أي من الصفات التالية بالنسبة للحجم والامتداد: الورم بقطر أعظمي أكبر من 3سم ولكنه يساوي أو أقل 7سم الورم يغزو القصبة الرئيسية ولكنه يبعد عن التفرع الرغامي 2سم أو أكثر. الورم يغزو الجنب الحشوية. الورم يترافق مع انخماص أو انسداد رئوي يمتد حتى السرة الرئوية ولكنه لا يشمل كامل الرئة T_{2b} الورم بقطره الأعظمي أكبر من 3سم ولكنه أقل أو يساوي 5سم	T ₂
الورم الذي يحقق أي من الصفات التالية بالنسبة للحجم والامتداد: الورم بقطره الأعظمي أكبر من 5سم ولكنه أقل أو يساوي 7سم الورم الذي يغزو إحدى البنى التالية: الجنب الجدارية، جدار الصدر (ويتضمن ذلك أورام التلم العلوي)، الحجاب الحاجز، العصب الحجابي، الجنب المنصفية، التامور الجداري أو يصيب القصبة الرئيسية على بعد أقل من 2سم من التفرع الرغامي ولكن دون إصابته. الورم الذي يترافق مع انخماص أو انسداد يشمل كامل الرئة. وجود عقيدة أو عقيدات ورمية منفصلة في نفس الفص الرئوي.	T ₃
الورم بقطره الأعظمي أكبر من 7سم . الورم بأي حجم يصيب إحدى البنى التالية: المنصف، القلب، الأوعية الدموية الكبيرة، الرغامي، العصب الحنجري الراجع، المري، جسم الفقرات والتفرع الرغامي. وجود عقيدة أو عقيدات ورمية منفصلة في فص مختلف في نفس الرئة المصابة.	T ₄
N ← العقد الناحية	
لا يمكن تقييم حالة العقد	N _x

N ₀	عقد سليمة
N ₁	عقد حول القصبات في الجهة الموافقة و/أو عقد سرية موافقة حتى لو كانت الإصابة بالغزو المباشر من الورم البدئي
N ₂	عقد منصفية موافقة و/أو عقد تحت التفرع الرغامي
N ₃	عقد منصفية مقابلة أو سرية مقابلة أو أحمعية موافقة أو مقابلة أو عقد فوق ترقوية موافقة أو مقابلة
M	النقائل البعيدة ←
M ₀	لا يوجد نقائل بعيدة
M ¹	يوجد نقائل بعيدة M _{1a} - نقائل ضمن الجوف الصدري M _{1b} - نقيلة خارج رئوية وحيدة M ^{1c} - عدة نقائل خارج رئوية

* الانتشار السطحي الغير الشائع للورم من أي حجم مع مركبته الغازية بشكل محدود لجدار القصبة والذي قد يمتد إلى القصبات الرئيسية يصنف على أنه T_{1a} .

** معظم حالات انصباب الجنب (والتامور) في أورام الرئة تكون ناجمة عن الورم، ولكن عند مجموعة قليلة من المرضى يكون الفحص الخلوي لسائل الجنب (أو لسائل التامور) سلبي الخلايا الشاذة في عدة فحوصات، وكما يكون السائل غير مدمى وغير نتحي. هذا الأمر يملئ كون الانصباب ليس له علاقة بالورم ونتيجة لذلك يجب أن يستبعد الانصباب هنا كمييار للتصنيف ويندرج المريض هنا تحت زمرة M₀ .

جدول (٢) التصنيف التشريحي / المجموعات الإنذارية:

Stage O	T _{is}	N ₀	M ₀
Stage IA	T ₁	N ₀	M ₀
Stage IB	T _{2a}	N ₀	M ₀
Stage IIA	T _{2b}	N ₀	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T _{2a}	N ₁	M ₀
Stage IIB	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Stage IIIA	T ₁₋₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁₋₂	M ₀
	T ₄	N ₀₋₁	M ₀
Stage IIIB	T ₁₋₂	N ₃	M ₀
	T ₃	N ₃	M ₀
	T ₄	N ₂₋₃	M ₀
Stage IV	Any T	Any N	M _{1a}
	Any T	Any N	M _{1b}

الفصل الخامس

سرطان الرئة (الإنذار - التدبير)

العوامل المؤثرة في الإنذار :

- العمر : فالمرضى بأعمار متقدمة غالباً ما يكونون بحالة عامة سيئة وفي معظم الحالات لديهم أمراض مشاركة تستدعي تعديل الجرعة الكيماوية.
- المرحلة : حيث تُعتبر المرحلة المشعر الإنذاري الأهم لسرطان الرئة وعادة المراحل الباكرة تحمل إنذاراً أفضل من المراحل المتقدمة .
- إصابة العقد اللمفاوية: حيث أن إصابة العقد اللمفاوية تدخل ضمن التصنيف المرحلي لسرطان الرئة كما أن لموقع العقد اللمفاوية المصابة تأثير على الإنذار والبقيا بشكل عام.
- إمكانية الاستئصال الجراحي: حيث أن الاستئصال التام لسرطان الرئة يحمل إنذاراً أفضل.
- نقص الوزن حيث يعتبر فقدان الوزن لأكثر من ١٠٪ من وزن الجسم خلال ٣ أشهر قبل التشخيص منعوامل سوء الإنذار .
- الجنس : تعتبر السيدات أفضل إنذاراً من الرجال.
- التدخين: إن متابعة التدخين خلال العلاج يُصنف كعامل إنذاري سيء.
- عوامل وراثية وجزيئية: فالتبدلات في المورثات الكابحة للورم شائعة في ورم الرئة غير صغير الخلايا وتترافق مع إنذار سيء، وتحدث الطفرة P53 عند حوالي نصف مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا وتقريباً عند كل مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا، كما أن فرط التعبير في المورثات الورمية التالية (MYC , K-RAS , ERB-B2) تترافق مع إنذار سيء^(٨٤).
- أما وجود طفرة (EGFR) بمستقبل عامل النمو البشري عند مرضى سرطان الرئة الغدي يحمل إنذاراً أفضل وتتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة بمثبطات التيروسين كيناز^(٨٥) ، وبعض المرضى لديهم التحام بين (ALK-EML4) فهؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل وتتنبئ باستجابة جيدة على العلاج بمثبطات (ALK) ^(٨٦).
- بعض المشعرات المخبرية : فالمستويات الطبيعية من الأنزيم نازع هيدروجين اللاكتات والألبومين والخضاب تترافق مع إنذار أفضل.

- الحالة العامة وتعتبر العديد من الدراسات الحالة العامة العامل الإنذاري والتنبؤي الأقوى حيث أن الحالة العامة السيئة تترافق مع إنذار سيء.
- النقائل: إن وجود النقائل البعيدة تعتبر عامل إنذاري سيء.

المبادئ الأساسية في العلاج لسرطان الرئة (46)

المرحلة الأولى Stage I: بشكل عام استئصال جراحي ولا حاجة لأي إجراء متم.

المرحلة الثانية Stage II: علاج جراحي + علاج متمم كيميائي +/- شعاعي.

المرحلة Stage IIIA: علاج كيميائي Neoadjuvant، ثم استئصال جراحي ثم علاج متمم كيميائي وشعاعي، أما في حال عدم الاستجابة فتستبعد الجراحة ويحول المريض إلى العلاج الكيميائي والشعاعي.

المرحلة Stage IIIB والمرحلة Stage IV: يكون العلاج الهديفي العلاج الأساسي فيهما +/- علاج كيميائي إشعاعي فقط، باستثناء بعض الحالات القليلة جدا" التي تحتاج إلى استئصال جراحي، مثل ورم بدني قابل للاستئصال مع نقيلة وحيدة دماغية أو كبدية أو كظرية، أو ورم متقدم موضعيا" يغزو مهماز الرغامى دون وجود عقد منصفية والمريض شاب وبحالة عامة جيدة.

ورم الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة النقائلية (IV):

عند تشخيص مرضى سرطان الرئة بالمرحلة الانتقالية يوصى بإجراء الاختبارات الجزيئية التالية في النمط النسيجي الغدي (EGFR mutation \ ALK \ ROS1 \ BRAF \ PD-L1) (58,58,60) كما تؤكد التوصيات على إجراء ملف جزيئي كامل لتحري كافة التغيرات الجينية و ذلك لكل أنماط سرطان الرئة غير صغير الخلايا .

أما في حال النمط النسيجي شائك الخلايا فيستطب إجراء (EGFR mutation \ ALK) في حال كان المريض غير مدخن أو الخزعة صغيرة أو النمط النسيجي مختلط ، كما يستطب إجراء (PD-L1) لكل أنماط سرطان الرئة غير صغير الخلايا ، و يتم تقييم الاستجابة بالطبقي المحوري مع أو بدون الحقن كل (٦-١٢) أسبوع أثناء العلاج ، و في ما يلي خطوط المعالجة الهدفية و المناعية و الكيماوية لمرضى سرطان رئة غير صغير الخلايا النقائلي :

و بذلك تعتبر المعالجة الهدفية الخط الأول لمرضى الداء النقائلي الغدي في حال إيجابيتها .

MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}

EGFR Exon 19 Deletion or Exon 21 L858R

- First-line therapy
 - Afatinib¹
 - Erlotinib²
 - Dacomitinib³
 - Gefitinib^{4,5}
 - Osimertinib⁶
- Subsequent therapy
 - Osimertinib + pemetrexed + (cisplatin or carboplatin) (nonsquamous)⁷
 - Erlotinib + ramucirumab⁸
 - Erlotinib + bevacizumab^c (nonsquamous)⁹
 - Subsequent therapy
 - Osimertinib¹⁰
 - Amivantamab-vmjw + carboplatin + pemetrexed (nonsquamous)¹¹

EGFR S768I, L861Q, and/or G719X

- First-line therapy
 - Afatinib^{1,12}
 - Erlotinib²
 - Dacomitinib³
 - Gefitinib^{4,5}
 - Osimertinib^{6,13}
- Subsequent therapy
 - Osimertinib¹⁰
 - Amivantamab-vmjw + carboplatin + pemetrexed (nonsquamous)¹¹

EGFR Exon 20 Insertion Mutation

- First-line therapy
 - Amivantamab-vmjw + carboplatin + pemetrexed (nonsquamous)¹⁴
- Subsequent therapy
 - Amivantamab-vmjw¹⁵
- Subsequent therapy
 - Sotorasib¹⁶
 - Adagrasib¹⁷

KRAS G12C Mutation^d

- Subsequent therapy
 - Sotorasib¹⁶
 - Adagrasib¹⁷

ALK Rearrangement

- First-line therapy
 - Alectinib^{18,19}
 - Brigatinib²⁰
 - Ceritinib²¹
 - Crizotinib^{18,22}
 - Lorlatinib²³
- Subsequent therapy
 - Alectinib^{24,25}
 - Brigatinib²⁶
 - Ceritinib²⁷
 - Lorlatinib²⁸

ROS1 Rearrangement

- First-line therapy
 - Ceritinib²⁹
 - Crizotinib³⁰
 - Entrectinib³¹
 - Repotrectinib³²
- Subsequent therapy
 - Lorlatinib³³
 - Entrectinib³¹
 - Repotrectinib³²

BRAF V600E Mutation

- First-line therapy
 - Dabrafenib/trametinib³⁴
 - Encorafenib/binimetinib³⁵
 - Dabrafenib³⁶
 - Vemurafenib
- Subsequent therapy
 - Dabrafenib/trametinib^{36,37}
 - Encorafenib/binimetinib³⁵

NTRK1/2/3 Gene Fusion

- First-line/Subsequent therapy
 - Larotrectinib³⁸
 - Entrectinib³⁹

MET Exon 14 Skipping Mutation^d

- First-line therapy/Subsequent therapy
 - Capmatinib⁴⁰
 - Crizotinib⁴¹
 - Tepotinib⁴²

RET Rearrangement^d

- First-line therapy/Subsequent therapy
 - Selpercatinib⁴³
 - Pralsetinib⁴⁴
 - Cabozantinib^{45,46}

ERBB2 (HER2) Mutation^d

- Subsequent therapy
 - Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki⁴⁷
 - Ado-trastuzumab emtansine⁴⁸

[PD-L1 ≥50% First-line Therapy](#)

[PD-L1 ≥1%-49% First-line Therapy](#)

شكل ١ : خطوط المعالجة الهدفية لمرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي

من الأدوية الهدفية :

مثبطات التيروسينكيناز (EGFR mutation): أفاتينيب ، إيرلوتينيب ، جيفيتينيب ، أوسميرتينيب .

ALK Rearrangement : سريتينيبي ، كريزوتينيب ، ألكتينيب .

ROS1 Rearrangement : سريتينيبي ، كريزوتينيب .

BRAF V600 Mutation : دابرافينيبي ، تراميتينيبي .

PD-L1 Experssion : بامبروليزوماب ، نيفولوماب ، أتيزوليزوماب .

RET Rearrangement : كابوزانتينيبي ، فانديتانيبي .

HER2 Mutation : Ado-trastuzumab emtansine⁹ .

المعالجة المناعية - (61-62-63)

Programmed cell death protein 1 (PD-1) : و هو مستقبل عابر للغشاء الخلوي يوجد على سطح العديد من خلايا الجسم ، و يرتبط ب PD-L1 الموجود على سطح الخلايا التائية ، حيث يؤدي الارتباط بينهما إلى عدم تفعيل الخلايا التائية ضد الورم و بالتالي عدم التعرف على الخلايا الورمية من قبل دفاعات الجسم ، و تلجأ العديد من الخلايا الورمية لزيادة تعبير PD-1 على سطحها كآلية للهروب من دفاعات الجسم و المحافظة على بقاء تكاثرها .

يمكن تفعيل مناعة الجسم ضد الورم بإعطاء الأجسام المضادة لل PD-1 أو PD-L1 و بالتالي كسر هذا الارتباط بينهما و الذي ينتج عنه مهاجمة الخلايا الورمية من قبل الخلايا التائية و القضاء عليها .

المعالجة المناعية في الخط الأول Monotherapy :

في حال إيجابية الاختبار $PD-L1 \geq 50\%$ يمكن تطبيق المعالجة ب pembrolizumab وهو من مثبطات PD-1 أو Atezolizumab وهومن مثبطات PD-L1 وتصنف هذه ب standard of care دون المشاركة مع العلاج الكيماوي (64).

المعالجة المناعية في الخط الأول المتشاركة مع العلاج الكيماوي Chemoimmunotherapy:

في حال إيجابية الاختبار $PD-L1 = 1-49\%$ يتم تطبيق علاج متشارك كيماوي مناعي و قد أثبتت الدراسات أن المشاركة الكيماوية المناعية تساهم في زيادة الفترة الخالية من تطور المرض و البقاء الكلية في كلا النمطين الغدي و شائك الخلايا (65-66).

أما في حال سلبية الاختبارات مع $PD-L1 < 1\%$ يتم اللجوء للعلاج الكيماوي لوحده أما المعالجة الشعاعية فتعتبر تلطيفية (66).



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 6.2024 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

MOLECULAR AND BIOMARKER-DIRECTED THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b}

PD-L1 ≥1%-49% FIRST-LINE THERAPY (PS 0-2)	
Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS	Squamous Cell Carcinoma
Preferred • Carboplatin or cisplatin + pemetrexed + pembrolizumab (category 1) ^{51,52} • Cemiplimab-rwlc + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) ⁵⁵ Other Recommended • Carboplatin + paclitaxel + bevacizumab ^{c,e} + atezolizumab (category 1) ⁵⁶ • Carboplatin + albumin-bound paclitaxel + atezolizumab ⁵⁷ • Nivolumab + ipilimumab + pemetrexed + (carboplatin or cisplatin) (category 1) ⁵⁸ • Nivolumab + ipilimumab (category 1) ⁶⁰ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) ⁵⁵ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel (category 1) ⁵⁹ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + pemetrexed (category 1) ⁵⁹ Useful in Certain Circumstances • Pembrolizumab (category 2B) ^{9,49,50}	Preferred • Carboplatin + (paclitaxel or albumin-bound paclitaxel) + pembrolizumab (category 1) ⁶¹ • Cemiplimab-rwlc + paclitaxel + (carboplatin or cisplatin) (category 1) ⁵⁵ Other Recommended • Nivolumab + ipilimumab + paclitaxel + carboplatin (category 1) ⁵⁸ • Nivolumab + ipilimumab (category 1) ⁶⁰ • Tremelimumab-actl + durvalumab + carboplatin + albumin-bound paclitaxel ⁵⁹ • Tremelimumab-actl + durvalumab + (carboplatin or cisplatin) + gemcitabine ⁵⁹ Useful in Certain Circumstances • Pembrolizumab (category 2B) ^{9,49,50}

شكل ٢: توضيح لبروتوكولات العلاج الكيماوي المناعي المشترك

مبادئ العلاج الكيماوي في ورم الرئة غير صغير الخلايا في الخط الأول :

يتم وضع خطة العلاج الكيماوي استنادا إلى عدة عوامل أهمها الحالة العامة للمريض و السمية الدوائية للعلاجات ، ففي حال كانت الحالة العامة للمريض جيدة يتم تطبيق بروتوكولات العلاج الكيماوي التي تضم دوائين أو أكثر و المتضمنة بأملاح البلاتين ، أما في حال المريض لا يتمتع بحالة عامة جيدة فيتم اللجوء إلى العلاجات الكيماوية الأقل سمية و الابتعاد عن المشاركة الدوائية^(٦٧) .

تقوم المعالجة الكيماوية على دوائين عادة أحدهما هم أحد أملاح البلاتين (سيسبلاتين أو كاربوبلاتين) الذي من الممكن أنه يطيل البقاء و يضبط الأعراض كما يحسن نوعية الحياة بالمشاركة مع أحد الأدوية الكيماوية التالية : (فينورلبيين-جيمسيتابين-باكليتاكسيل-دوسيتاكسيل-بيميتركسيد)^(٦٨) في النمط غير شائك الخلايا ، حيث أن هذه المشاركة يمكن أن تحسن البقاء الكلية ٢٥-٣٥% بالإضافة لإطالة الفترة الخالية من تطور المرض ٤-٦ أشهر و متوسط البقاء ٨-١٠ أشهر ، و البقاء لمدة سنة (٣٠-٤٠)% و لمدة سنتين (١٠-١٥)% و يمكن إضافة Bevacizumab في بروتوكولات النمط غير شائك الخلايا^(٦٩) .

و يتم إعطاء من أربعة حتى ستة أشواط علاجية ، مع تقييم شعاعي كل ٣ أشواط عند حدوث استجابة جزيئية أو ثبوتية يوضع المريض على جرعات صيانة (٦٩).



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 6.2024 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE^{a,b,c}

ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 0-1)	
No contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors ^d	Contraindications to PD-1 or PD-L1 inhibitors ^d
<u>Preferred</u> • Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed (category 1)^{1,2,e} • Pembrolizumab/cisplatin/pemetrexed (category 1)^{2,e} • Cemiplimab-rwc/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) (category 1)^{7,e} <u>Other Recommended</u> • Atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab^e (category 1)^{3,f,g,h,i} • Atezolizumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{4,e} • Nivolumab/ipilimumab^{5,e} • Nivolumab/ipilimumab/pemetrexed/(carboplatin or cisplatin) (category 1)^{6,e} • Cemiplimab-rwc/paclitaxel/(carboplatin or cisplatin) (category 1)^{7,e} • Tremelimumab-acll/durvalumab/carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{8,e} (category 1) • Tremelimumab-acll/durvalumab/(carboplatin or cisplatin)/pemetrexed^{8,e} (category 1)	<u>Useful in Certain Circumstances</u> • Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel (category 1)^{9,g,h,i} • Bevacizumab/carboplatin/pemetrexed^{9,10,g,h,i} • Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed^{11,g,h,i} • Carboplatin-combination therapy (category 1) ▶ Combination options include: albumin-bound paclitaxel¹² docetaxel,¹³ etoposide,^{14,15} gemcitabine,¹⁶ paclitaxel,¹⁷ or pemetrexed¹⁸ • Cisplatin-combination therapy (category 1) ▶ Combination options include: docetaxel,¹³ etoposide,¹⁹ gemcitabine,^{17,20} paclitaxel,²¹ or pemetrexed²⁰ • Gemcitabine/docetaxel (category 1)²² • Gemcitabine/vinorelbine (category 1)²³
ADENOCARCINOMA, LARGE CELL, NSCLC NOS (PS 2)	
<u>Preferred</u> • Carboplatin/pemetrexed¹⁸ <u>Other Recommended</u> • Carboplatin/albumin-bound paclitaxel^{25,26} • Carboplatin/docetaxel¹³ • Carboplatin/etoposide^{14,15} • Carboplatin/gemcitabine¹⁶ • Carboplatin/paclitaxel¹⁷	<u>Useful in Certain Circumstances</u> • Albumin-bound paclitaxel²⁴ • Docetaxel^{27,28} • Gemcitabine²⁹⁻³¹ • Gemcitabine/docetaxel²² • Gemcitabine/vinorelbine²³ • Paclitaxel³²⁻³⁴ • Pemetrexed³⁵

شكل ٣: بروتوكولات العلاج الكيماوي في الخط الأول في النمط غير صغير الخلايا

و بالتالي تستند المعالجة الجهازية في مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا إلى عدة نقاط:

- ❖ النمط النسيجي للورم .
- ❖ العمر.
- ❖ الحالة العامة.
- ❖ الأمراض المرافقة.
- ❖ نتيجة الاختبارات الجزيئية (EGFR mutation \ ALK \ ROS1 \ BRAF).
- ❖ نتيجة اختبار (PD-L1).

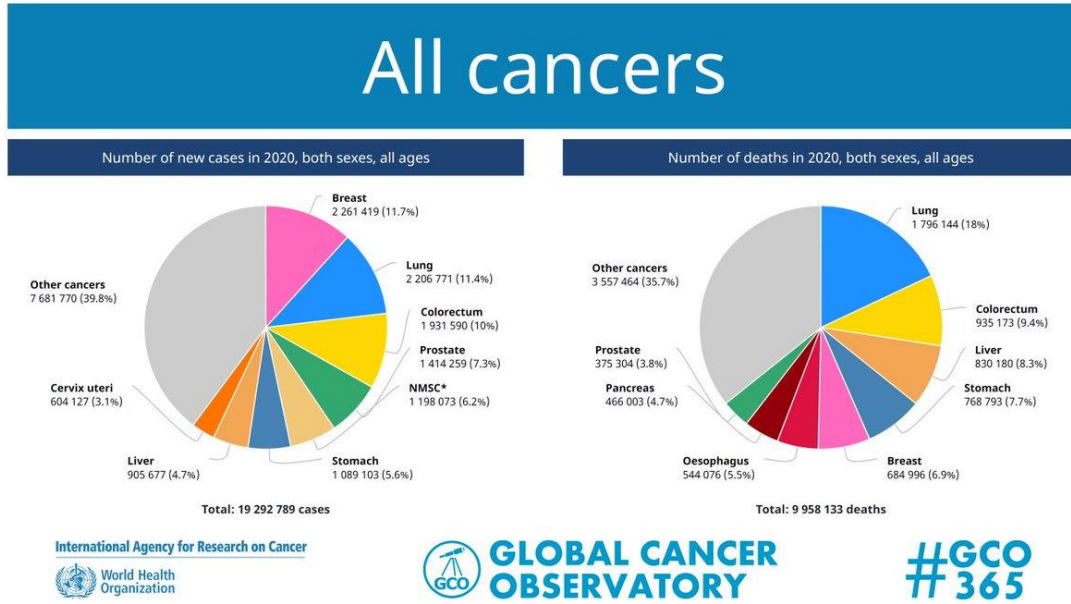
الاختبار	العلاج المناسب بالخط الأول
EGFR Neg + PD-L1 ≥50%	Pembrolizomam\Atizolizumab
EGFR Neg + PD-L1 غير مدروس	(Alimta,NVB,TXT.....) + Platine
EGFR mutution	TKIs
ALK Pos	Alectinib
Ros1 Pos	Crizotinib\Enterctinib
BRAF Pos	Dabarafinub\Vemurafinib

الباب الثاني

القسم العملي

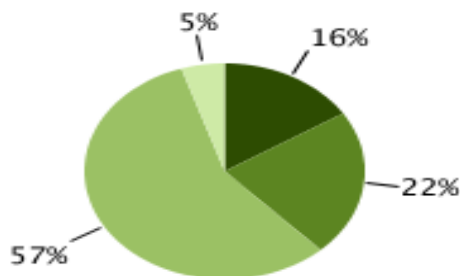
الفصل الأول : أهمية البحث و أهدافه

تأتي أهمية البحث بسبب زيادة انتشار سرطان الرئة خلال العقود الماضية ، فكما مر معنا سابقا يشكل سرطان الرئة الرئة ١١,٤% من مجموع السرطانات ، و يحتل المرتبة الثانية من حيث الشيوع لدى الذكور و الإناث و المسبب الأول للوفاة لدى الجنسين .



شكل رقم ٤: ترتيب حالات السرطان وفق عدد الحالات الجديدة والوفيات ³.

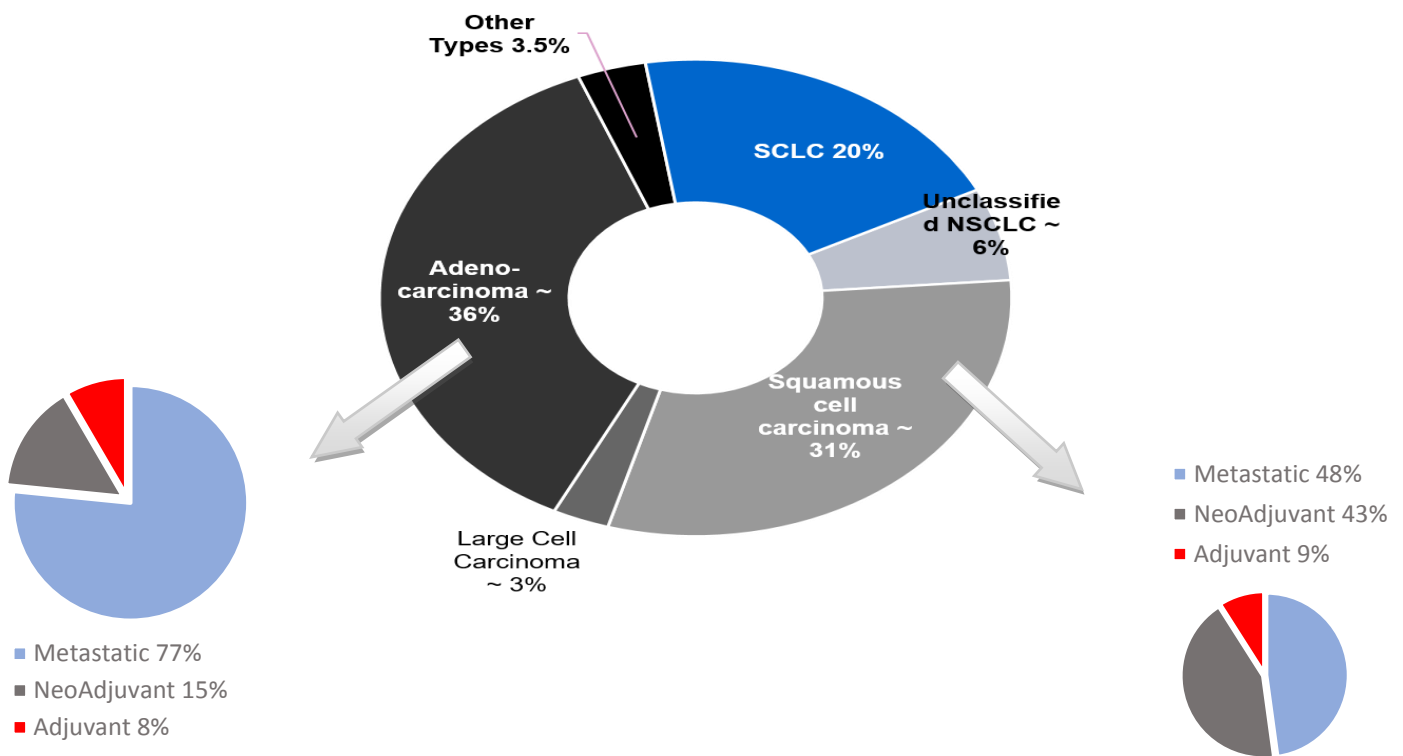
يتم تشخيص أغلب الحالات بشكل متأخر وفي مراحل متقدمة وغير قابلة للإستئصال الجراحي ولا للشفاء ويكون العلاج هنا تلطيفي فقط ،حيث يشخص سرطان الرئة الموضع (المحدد بمكان الإصابة) عند ١٦% من المرضى، والناحي (انتشار إلى العقد اللمفية) عند ٢٢%، بينما البعيد (نقائل) عند ٥٧%، أما غير المعروف (غير محدد المرحلة بعد) عند ٥%.



شكل ٥:نسب الوقوع وفق المرحلة

أجريت عدة دراسات إحصائية في مشفى البيروني الجامعي حول وبائيات سرطان الرئة عند المرضى الذين راجعوا المشفى للمرة الأولى ، حيث بلغ إجمالي عدد مرضى الأورام الذين راجعوا مشفى البيروني لأول مرة ٨٤٢٥ مريض منهم ٧٧٧ حالة جديدة لشعبة الرئة خلال عام ٢٠١٩ ، و سجلت ٦٤٢ حالة جديدة خلال عام ٢٠٢٠ (٤).

و الشكل التالي يبين توزيع نسب أنماط ورم الرئة غير صغير الخلايا **NSCLC** لعام ٢٠١٩ في مشفى البيروني الجامعي ، حيث كان النمط الأشيع هو النمط الغدي في المرحلة (IV) .



شكل رقم ٦: نسب وقوع سرطان الرئة غير صغير الخلايا في مشفى البيروني الجامعي

لذلك هدفنا في هذا البحث المقارنة بين البرتوكولات المقدمة كخط أول لسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي بسبب شيوعه، بالإضافة إلى مقارنة التأثيرات الجانبية بين البرتوكولات المطبقة.

الفصل الثاني

المرضى و طرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة حشدية راجعة لمرضى سرطان الرئة الانتقالي غير صغير الخلايا من النمط الغدي فقط من خلال استجواب المرضى المراجعين لعيادة سرطان الرئة في مشفى البيروني الجامعي و من خلال العودة إلى أضاير المرضى في شعبة الرئة في مشفى البيروني الجامعي المقبولين خلال فترة الدراسة (١-١-٢٠١٩ وحتى ٣١-١٢-٢٠٢٠).

طريقة البحث:

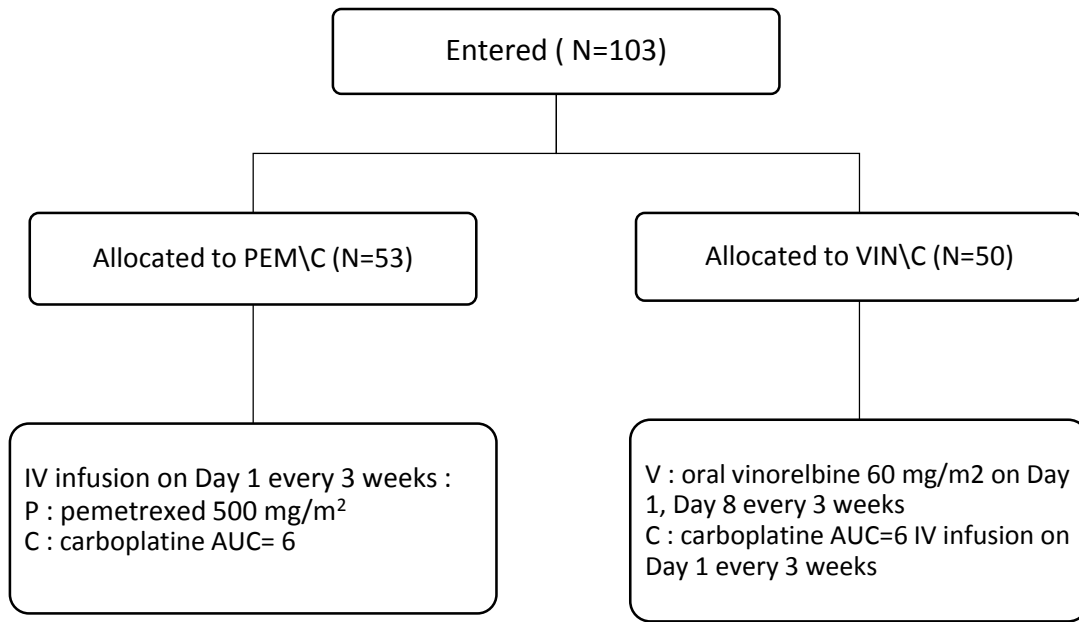
سجلت بيانات المرضى و التشريح المرضي و مرحلة المرض و عدد النقائل و مكانها ، و سجلت الاستجابة على البروتوكول العلاجي المطبق في الخط الأول ، مع تقييم سريري و مخبري في كل زيارة للمشفى لتحري وجود سمية دوائية مرتبطة بالعلاج المطبق ، و تقييم شعاعي بإجراء طبقي مسح للجسم كل ٣ أشواط ، وكما تم تسجيل السميات الدموية لكل بروتوكول في حال حدوثها خلال فترة المعالجة ، و من ثم تم اختيار مرضى الدراسة من النمط الغدي فقط و المعالجون بأحد البروتوكولين التاليين (بيمتركسيد / كاربوباتين ، فينورلبيين / كاربوباتين).

وتم تقسيم المرضى إلى ذراعين :

الذراع الأول : و شملت ٥٣ مريض تم تطبيق العلاج لديهم ب البيمتركسيد و الكاربوباتين PEM/C.

الذراع الثاني : و شملت ٥٠ مريض تم تطبيق العلاج لديهم ب الفينورلبيين و الكاربوباتين VIN/C .

وفق المخطط اللاحق :



مخطط ١ : طريقة تطبيق العلاج لمرضى دراستنا

مع ملاحظة هامة عند تطبيق العلاج بالبيمتركسيد : يتم إعطاء المرضى 1000 ميكروغرام من فيتامين B12 يتم حقنها في بداية أسبوع واحد قبل اليوم الأول من الدورة 1 و تكرر كل 3 دورات ، 400 ميكروغرام من حمض الفوليك يتم تناوله قبل أسبوع واحد قبل الجرعة الأولى و لمدة 3 أسابيع بعد انتهاء العلاج ، ويتم تناول 4 ملغ من ديكساميثازون عن طريق الفم من اليوم السابق إلى اليوم التالي من جرعة البيمتركسيد .

استمارة البحث:

تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات .

معايير الاستبعاد :

١. كل حالة سرطان غير مثبت نسيجياً.
٢. من النمط شائك و كبير الخلايا .
٣. المرض بالمراحل الباكرة أو المتقدم موضعياً .
٤. المرضى الذين تلقوا علاج شعاعي متزامن مع العلاج الكيماوي.
٥. عدم موافقة المريض .
٦. وجود عوامل نفسية أو عائلية أو اجتماعية أو جغرافية تعيق المريض من الالتزام بمواعيد زيارة المستشفى.
٧. وجود مرض مزمن يؤثر على الحالة العامة ويسبب إلى نتائج العلاج(قصور قلب مرحلة ٣-٣.
٤. قصور كلوي مزمن مرحلة ٣-٤-٥. مرض رئوي مزمن – تنشؤ ثاني)
٨. حالة عامة حسب سلم الـ (ECOG): ≥ 2

الفصل الثالث

استبيان البحث

الشكل رقم ٧: استمارة مرضى دراسة الخط الأول في علاج ورم الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي

البيانات الشخصية	
اسم المريض/ة :	الجنس : ذكر ☐ أنثى ☐
العمر وسنة الميلاد :	العمل :
رقم الإضبارة :	السكن :
مدخن: لا ☐ نعم ☐	الوزن : باكيت/سنة

البيانات المتعلقة بالإصابة السرطانية	
تاريخ الإصابة :	تصنيف TNM عند التشخيص : M : N : T : المرحلة : الثالثة ب : ☐ . الرابعة : ☐
الحالة العامة PS : 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	

البيانات المتعلقة بالمعالجة	
المجموعة : ١ ☐ ٢ ☐ ٣ ☐	
التقييم بعد ٣ جرعات كيماوية من المعالجة : استجابة تامة ☐ استجابة جزئية ☐ ثبات الحالة الورمية ☐ ترقي للمرض ☐ نسبة الاستجابة في حال كونها جزئية :	
تفصيل الاستجابة :	
التقييم بعد ٦ جرعات كيماوية من المعالجة : استجابة تامة ☐ استجابة جزئية ☐ ثبات الحالة الورمية ☐ ترقي للمرض ☐ نسبة الاستجابة في حال كونها جزئية :	
تفصيل الاستجابة :	
الإجراء بعد انتهاء العلاج : ☐ مراقبة ☐ خط كيماوي ثاني ☐	
الفترة بين انتهاء العلاج وآخر تقييم :	

النكس : ☐ موضعي فقط ☐ بعيد ☐ موضعي + بعيد الفترة الخالية من النكس : ملاحظات إضافية :

الشكل رقم ٨: الاستمارة الخاصة بتقييم السمية الدوائية :

رقم الجرعة :

☐ درجة ١ ☐ درجة ٢ ☐ درجة ٣ ☐ درجة ٤	☐ حدوث ☐ عدم حدوث	نقص البيض
☐ درجة ١ ☐ درجة ٢ ☐ درجة ٣ ☐ درجة ٤	☐ حدوث ☐ عدم حدوث	نقص الصفائح
☐ درجة ١ ☐ درجة ٢ ☐ درجة ٣ ☐ درجة ٤	☐ حدوث ☐ عدم حدوث	فقر الدم
☐ درجة ١ ☐ درجة ٢ ☐ درجة ٣ ☐ درجة ٤	☐ حدوث ☐ عدم حدوث	حمى نقص عدلات
☐ درجة ١ ☐ درجة ٢ ☐ درجة ٣ ☐ درجة ٤	☐ حدوث ☐ عدم حدوث	قبول المشفى لسبب غير دموي
☐ درجة ١ ☐ درجة ٢ ☐ درجة ٣ ☐ درجة ٤	☐ حدوث ☐ عدم حدوث	الغثيان والاقياء:
☐ درجة ١ ☐ درجة ٢ ☐ درجة ٣ ☐ درجة ٤		أعراض وعلامات أخرى:

الفصل الرابع

الدراسة الإحصائية

التحليل الإحصائي :

تم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

اختبار **Mann-Whitney U-test** : لمقارنة توزيع المتغيرات المتصلة بين ذراعي المعالجة.

Chi-square test (اختبار كاي مربع): لمقارنة النسب المئوية للمتغيرات الفئوية بين المجموعتين المدروستين.

Fisher's exact test (الاختبار الدقيق لفisher): لدراسة العلاقات بين المتغيرات الفئوية عندما لا تكون شروط استخدام اختبار Chi-square محققة.

تمت دراسة الزمن اللازم لحدوث النكس عند المرضى باستخدام منحنيات البقاء لكابلان-ميهيه Kaplan-Meier.

الفروق عند عتبة الدلالة p value أقل أو تساوي 0.05 اعتبرت هامة إحصائياً.

تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Stata (version 6.0) وبإشراف اختصاصي مستقل بتحليل البيانات.

النتائج

شملت الدراسة ١٠٣ مريضا مصابا بسرطان الرئة غير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي مرحلة (IV). يظهر الجدول رقم ٣ خصائصهم. بشكل عام لم نلاحظ وجود فروق هامة من الناحية الإحصائية في توزيع خصائص المرضى بين ذراعى المعالجة (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من ٥%).

المجموعة PEM/C. وبلغت نسبة الذكور ٩٣,٧٥% - ٩٠,٧٥% على التوالي .

بلغت نسبة المدخنين في المجموعة VIN/C ب ٧٦% و بمعدل وسطي ٤٦ باكيت/سنة ، بينما بلغت النسبة في المجموعة PEM/C ب ٧٥,٤٧% و بمعدل وسطي ٥٠ باكيت/سنة .

جميع المرضى تبين لديهم نقص في الوزن حيث كانت نسبة: نقص الوزن $> 10\%$: $54,72\%$ في المجموعة PEM/C - 64% في المجموعة VIN/C نقص وزن $\leq 10\%$: $45,28\%$ في المجموعة PEM/C - 36% في المجموعة VIN/C

و كان معظم المرضى في المجموعتين بحالة عامة جيدة

الجدول رقم ٣: خصائص المرضى المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي بحسب ذراع المعالجة.						
	PEM/C		VIN/C			
	(n=53)		(n=50)			
p value	%	n	%	n		
0.24	64		65		الوسيط	العمر
	42-76		51-81		المدى	
0.468	90.57	48	94	47	ذكور	الجنس
	9.43	5	6	3	اناث	
0.001	71.69	38	43.75	20	2019	تاريخ الاصابة
	28.3	15	56.25	30	2020	

0.18	50		46		الوسيط	التدخين
	10-150		15-70		المدى	
	75.47	40	72	36	العدد والنسبة	
0.78	67		67.68		الوسيط	الوزن
	50-85		56-83		المدى	
0.379	54.72	29	64	32	<10%	نقص الوزن
	45.28	24	36	18	≥10%	
0.752	50.94	27	40	20	0	الحالة العامة
	43.4	23	54	27	1	
	5.66	3	6	3	2	

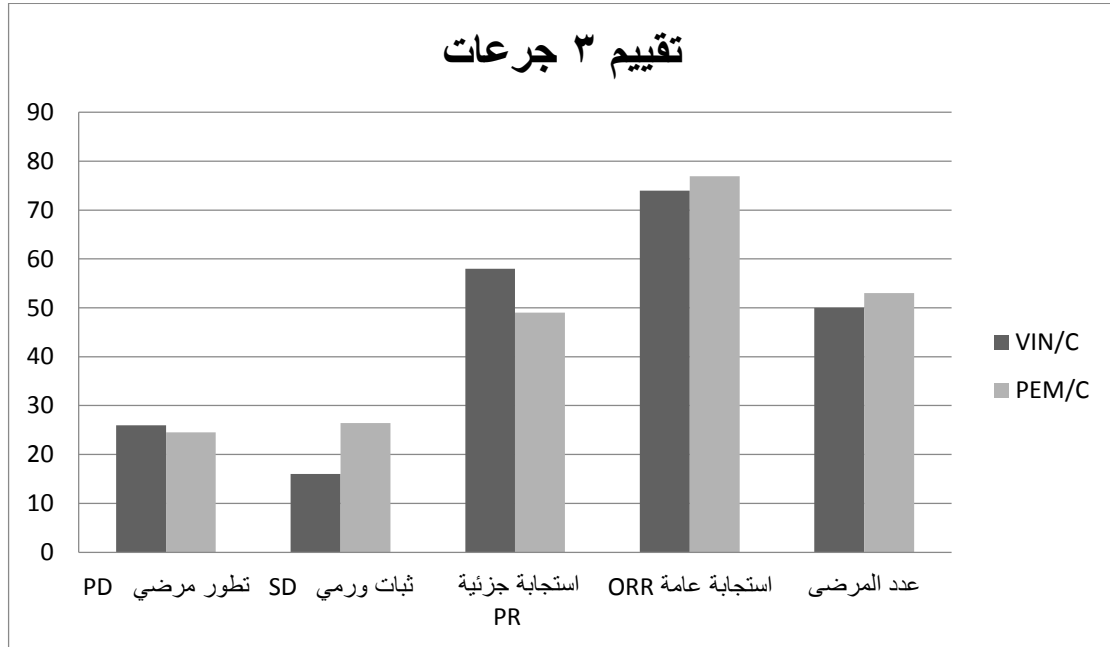
يظهر الجدول رقم ٤ مقارنة خصائص الورم بين ذراعي المعالجة. بشكل عام، كان المرضى في المجموعتين المدروستين متشابهين فيما يتعلق بحجم الورم، وإصابة العقد، ووجود النقائل (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من ٥%). أما بالنسبة للنقائل لجميع مرضى دراستنا من المرحلة (IV)، و كان الموضوع الأشيع للنقائل هي النقائل العظمية حيث بلغت ٧٠% في المجموعة VIN/C و ٤٧% في المجموعة PEM/C، تليها النقائل الكظرية بنسبة ٢٢% - ٢٨,٢% على التوالي و من ثم النقائل الكبدية بنسبة ١٦% - ٢٨,٢% على التوالي .

الجدول رقم ٤: خصائص الورم بحسب ذراع المعالجة.						
	PEM/C		VIN/C			
	(n=53)		(n=50)			
p value	%	n	%	n		
0.447	3.77	2	2	1	2	T
	35.85	19	48	24	3	
	60.38	32	50	25	4	
0.513	5.66	3	0	0	1	N
	64.15	34	68	34	2	
	30.19	16	32	16	3	
0.544	100	53	100	50	1	M
0.478	28.2	15	22	11	كظر	موضع النقائل
0.299	28.2	15	16	8	كبد	
0.27	47	25	70	35	عظم	
0.218	24.44	13	10	5	دماغ	
0.544	18.8	10	12	6	رئة	
0.349	9.4	5	12	6	جنب	
0.511	7.52	4	0	0	أخرى	
0.752	47	25	48	24	1	عدد النقائل
	41.36	22	44	22	2	
	11.28	6	1	1	3	

يظهر الجدول رقم ٥ نتائج علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقاليين النمط الغدي بكل من VIN/C و PEM/C. لم نلاحظ وجود فروقا هامة إحصائيا بين البروتوكولين في علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي، سواء بعد ثلاث جرعات (مخطط رقم ٢) حيث بلغت **Pvalue 0.48** أو بعد ست جرعات (مخطط رقم ٣) بنتيجة **Pvalue 0.4**. كذلك لم نجد فرقا بين المجموعتين فيما يتعلق بالفترة الحرة الخالية من التطور المرضي **Pvalue 0.7**.

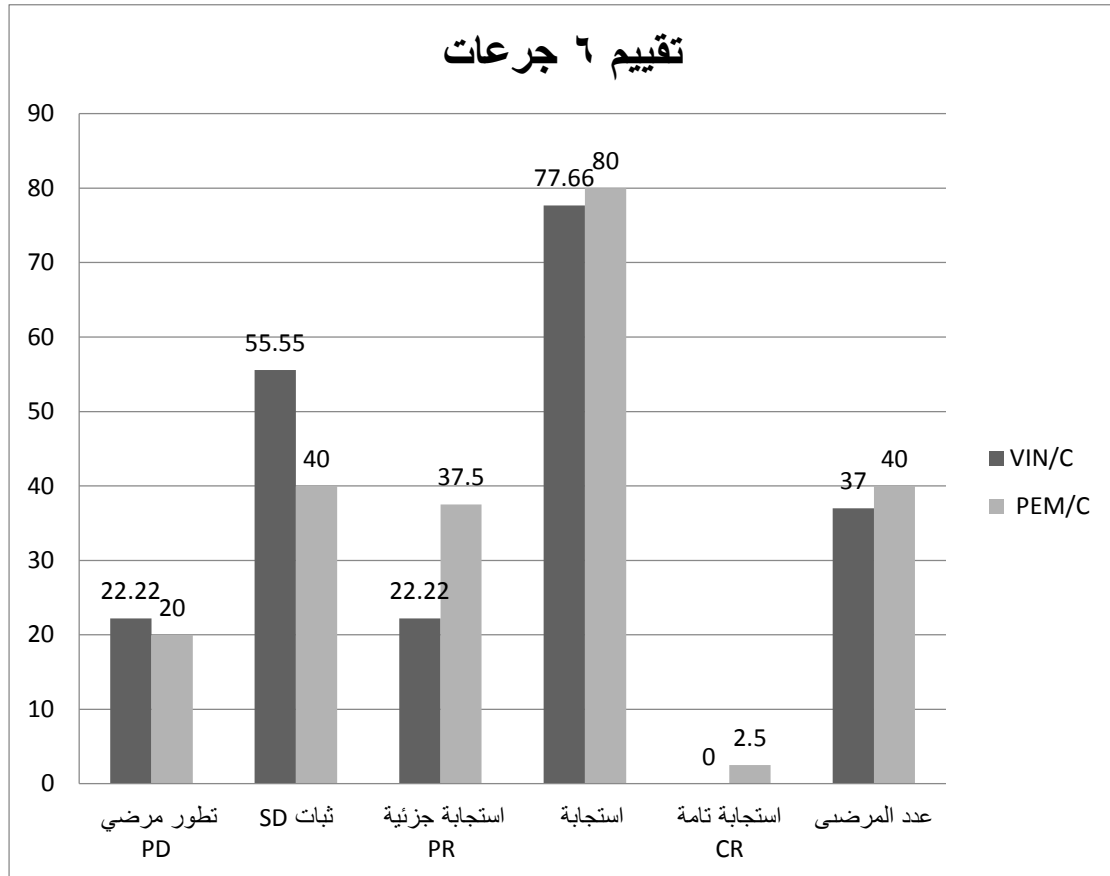
الجدول رقم ٥: نتائج علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقاليين النمط الغدي بحسب ذراع المعالجة.						
	PEM/C		VIN/C			
	(n=53)		(n=50)			
p value	%	N	%	n		
0.48	24.52	13	26	13	تطور أو ترقى الورم	الاستجابة بعد ٣ جرعات
	26.43	14	16	8	ثبات ورمي	
	49.05	26	58	29	جزئية	
	76.92	40	74	37	استجابة (ثبات+جزئية)	
	(n=40)		(n=37)			
0.402	20	8	24.33	9	تطور أو ترقى الورم	الاستجابة بعد ٦ جرعات
	40	16	54.05	20	ثبات ورمي	
	37.5	15	21.62	8	جزئية	
	2.5	1	0	0	تامة	
	80	32	75.67	28	استجابة (ثبات+جزئية)	
	(n=40)		(n=37)			
0.72	22		24.5		الوسيط	PFS
	6-50		6-36		المدى	

مخطط رقم ٢: توزيع نمط الاستجابة بعد ٣ جرعات من معالجة سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقاليين النمط الغدي بحسب ذراع المعالجة



- حقق الفينورلين استجابة جزئية PR أعلى و غير هامة إحصائيا بنتيجة ٠,٤٨ بعد العلاج ب ٣ أشواط ، بينما نسبة الثبات الورمي SD كانت أعلى عند استخدام البيمتركسيد أما نسبة تطور المرض PD فكانت متقاربة في المجموعتين .

مخطط رقم ٣: توزيع النمط الاستجابة بعد ٦ جرعات من معالجة سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي بحسب ذراع المعالجة (مع عدم حساب المرضى الذين تطور لديهم المرضى)



- حقق البيمتركسيد استجابة أعلى غير هامة إحصائياً بنتيجة ٤,٠ عند متابعة العلاج حتى ٦ جرعات عند المرضى الذين لم يتطور لديهم المرض ، كما لوحظ وجود استجابة تامة عند مريض وحيد معالج ببرتوكول PEM/C.
- لكن حوالي نصف المرضى حدث لديهم تطور مرضي خلال فترة العلاج في كلا البرتوكولين.

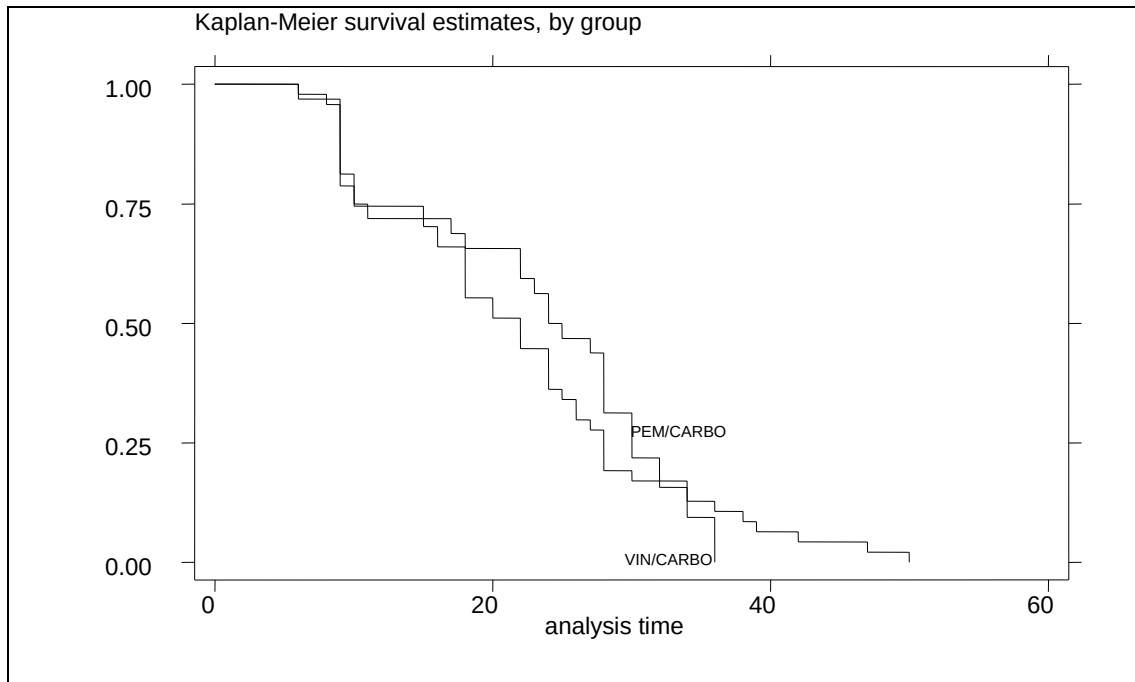
تراوحت الفترة الحرة الخالية من التطور المرضي PFS للمرضى المعالجين بالبيمتركسيدوالكاربوباتين بين ٦ أسابيع و ٥٠ إسبوعا ، أما المرضى المعالجين بالفينورلبيين و الكاربوباتين فكانت الفترة بين ٦ أسابيع و ٣٦ إسبوع .

نلاحظ أن معدل البقيا بدون تطور مرضي ٢٤ أسبوع بلغ ٥٠% في المجموعة المعالجة بـ VIN/C ، في حين بلغ ٣٩% في المجموعة المعالجة بـ PEM/C.

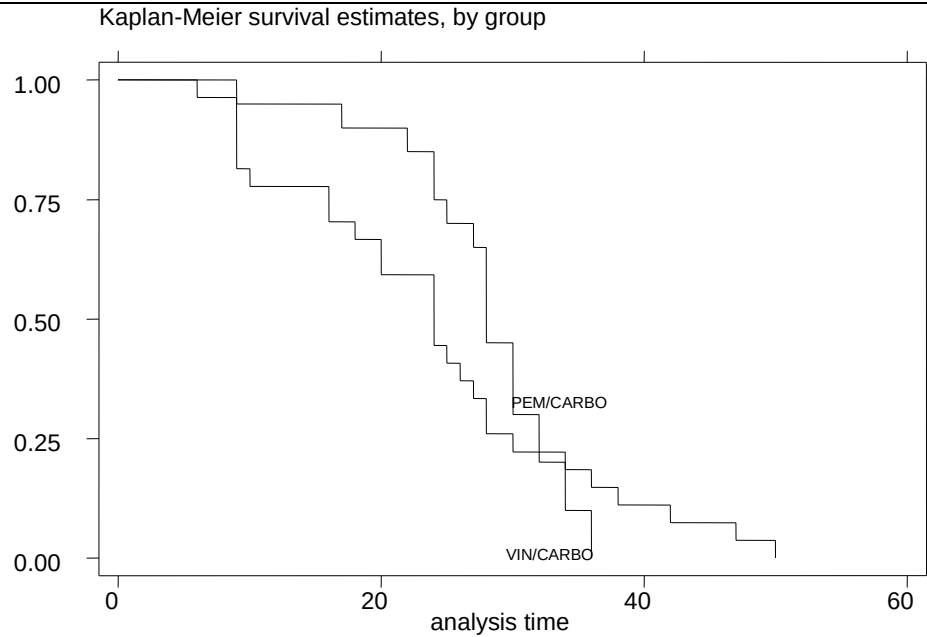
جدول رقم ٦ يبين عدد حالات النكس و معدل البقيا بدون تطور مرضي

VIN/C			PEM/C			
معدل البقيا	حالات النكس	عدد المرضى	معدل البقيا	حالات النكس	عدد المرضى	الزمن
1	0	0	1	0	0	0
0.82	9	41	0.75	13	40	9
0.66	8	33	0.69	3	37	18
0.50	9	24	0.39	10	21	24
0.24	12	12	0.22	9	12	30
0	12	0	0.11	3	6	36
			0.03	4	2	42
			0	2	0	50

مخطط رقم ٤: منحى البقيا بدون نكس لكابلان ميهيه Kaplan-Meier curve عند المرضى المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقاليين النمط الغدي بحسب ذراعي المعالجة.



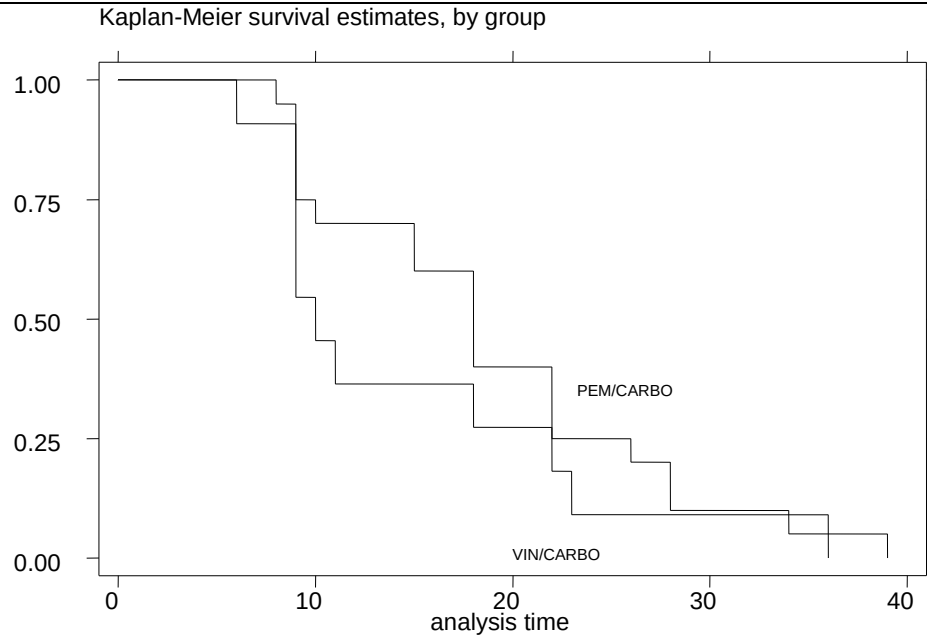
مخطط رقم ٥: منحنى البقاء بدون نكس لكابلان ميهيه Kaplan-Meier curve عند المرضى المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقاليين النمط الغدي بحسب ذراعي المعالجة عند وجود خسارة في الوزن بمقدار أقل من ١٠%.



الذراع		
PEM/C	VIN/C	
معدل البقاء بدون نكس	معدل البقاء بدون نكس	الزمن (أسبوع)
1.00	1.00	0
0.86	0.93	9
0.67	0.90	18
0.44	0.69	24
0.22	0.30	30
0.15	0.00	36

- البقاء بدون تطور مرضي كانت أعلى في البرتوكول لفينورلبيين / كاربوبلاتين عند المرضى المراجعين دون قصة نقص وزن هام مقارنة مع البروتوكول البيمتركسيد / الكاربوبلاتين وخاصة خلال العلاج وهذا الفرق يتقارب بعد شهرين من أنتهاء العلاج .

مخطط رقم ٦: منحى البقيا بدون نكس لكابلان ميهيه Kaplan-Meier curve عند المرضى المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقاليين النمط الغدي بحسب ذراعي المعالجة عند وجود خسارة في الوزن بمقدار أكثر من ١٠%.



الذراع		
PEM/CARBO	VIN/CARBO	
معدل البقيا بدون نكس	معدل البقيا بدون نكس	الزمن (أسبوع)
1.00	1.00	0
0.70	0.64	9
0.40	0.27	18
0.25	0.17	24
0.10	0.09	30
0.05	0.00	36

- البقيا بدون تطور مرضي كانت أعلى عند المرضى الذين راجعوا بنقص وزن هام عند مشاركة البيمتركسيد مع الكاربوبلاتين قياساً بالبرتوكول الآخر خلال العلاج وبعده .

الجدول رقم ٧: مقارنة الآثار السمية لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي بحسب ذراع المعالجة

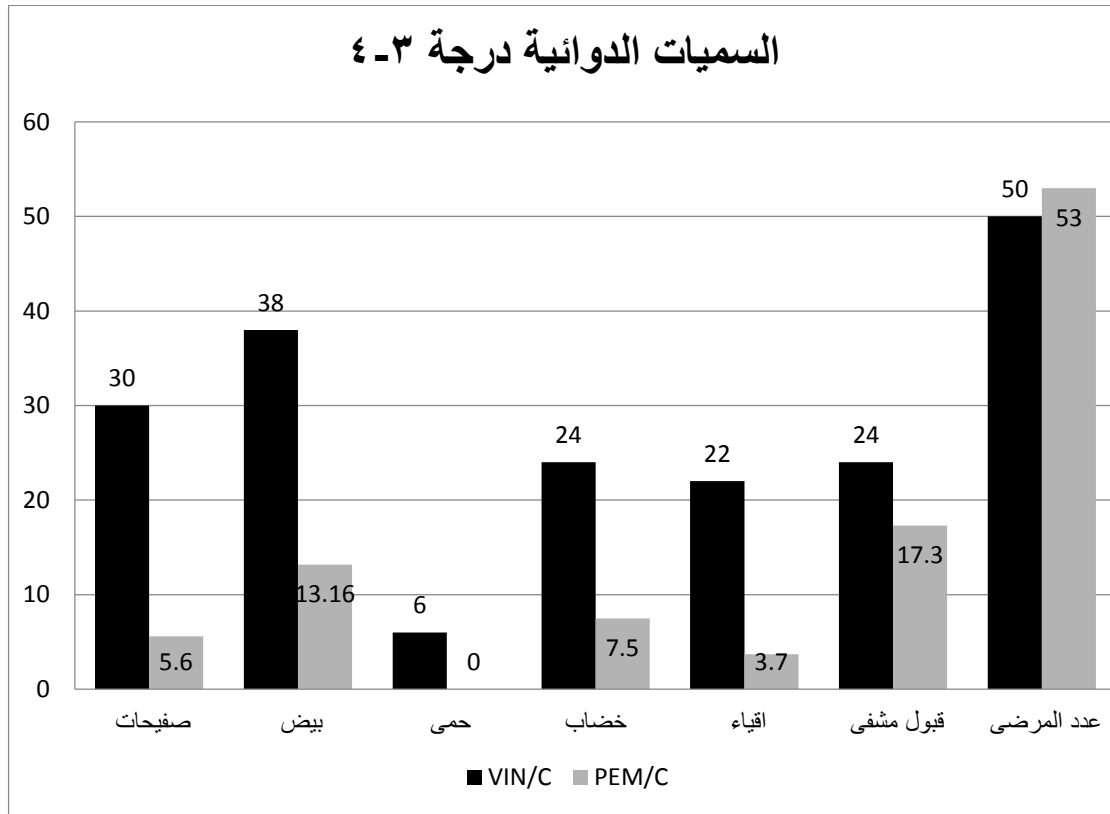
	PEM/C		VIN/C			
	(n=53)		(n=50)			
p value	%	n	%	n		
0.605	82.69	43	76	38	لا	قبول مشفى
	17.31	9	24	12	نعم	(ألم أو زلة)
0.012	75.2	40	28	14	سمية •	صفحات
	18.8	10	42	21	سمية خفيفة (درجة ٢+١)	
	5.64	3	30	15	سمية شديدة (درجة ٤+٣)	
0.285	48.88	26	22	11	سمية •	بيض
	37.6	20	40	20	سمية خفيفة (درجة ٢+١)	
	13.16	7	38	19	سمية شديدة (درجة ٤+٣)	
0.281	84.6	45	76	38	سمية •	حمى
	16.92	9	18	9	سمية خفيفة (درجة ٢+١)	
	0	0	6	3	سمية شديدة (درجة ٤+٣)	
0.1	71.44	38	18	9	سمية •	خضاب
	15.04	8	58	29	سمية خفيفة (درجة ٢+١)	
	7.52	4	24	12	سمية شديدة (درجة ٤+٣)	
0.003	77.08	41	16	8	سمية •	أقياء
	18.8	10	62	31	سمية خفيفة (درجة ٢+١)	
	3.76	2	22	11	سمية شديدة (درجة ٤+٣)	

توضيح الجدول السابق :

- فرق كبير غير هام إحصائيا من ناحية التأثيرات الجانبية لسبب دموي عند استخدام البروتوكول بيمتركسيد / كاربوبلاتين مقابل استخدام البروتوكول فينورلبيين / كاربوبلاتين .
- فرق كبير هام إحصائيا بالنسبة لحدوث الإقياء بأفضلية لاستخدام بروتوكول البيمتركسيد / كاربوبلاتين.
- فرق غير كبير بالنسبة لحدوث الحمى و القبول المشفوي لسبب غير دموي لصالح مشاركة البيمتركسيد مع الكاربوبلاتين .
- حيث كانت نتائج **P value** للتأثيرات الجانبية عند استخدام البروتوكول PEM/C مقابل استخدام VIN/C كالتالي :

- فقر الدم بقيمة ٠,١
- نقص الصفائح بقيمة ٠,٠١٢
- قلة العدلات بقيمة ٠,٢٨٥
- حدوث الإقياء بقيمة ٠,٠٠٣
- الحمى بقيمة ٠,٢٨١
- قبول مشفى بسبب ألم أوزلة بقيمة ٠,٦٠٥

يظهر المخطط رقم ٧ السميات الدوائية الشديدة لكل من البرتوكولين (نسبة مئوية)

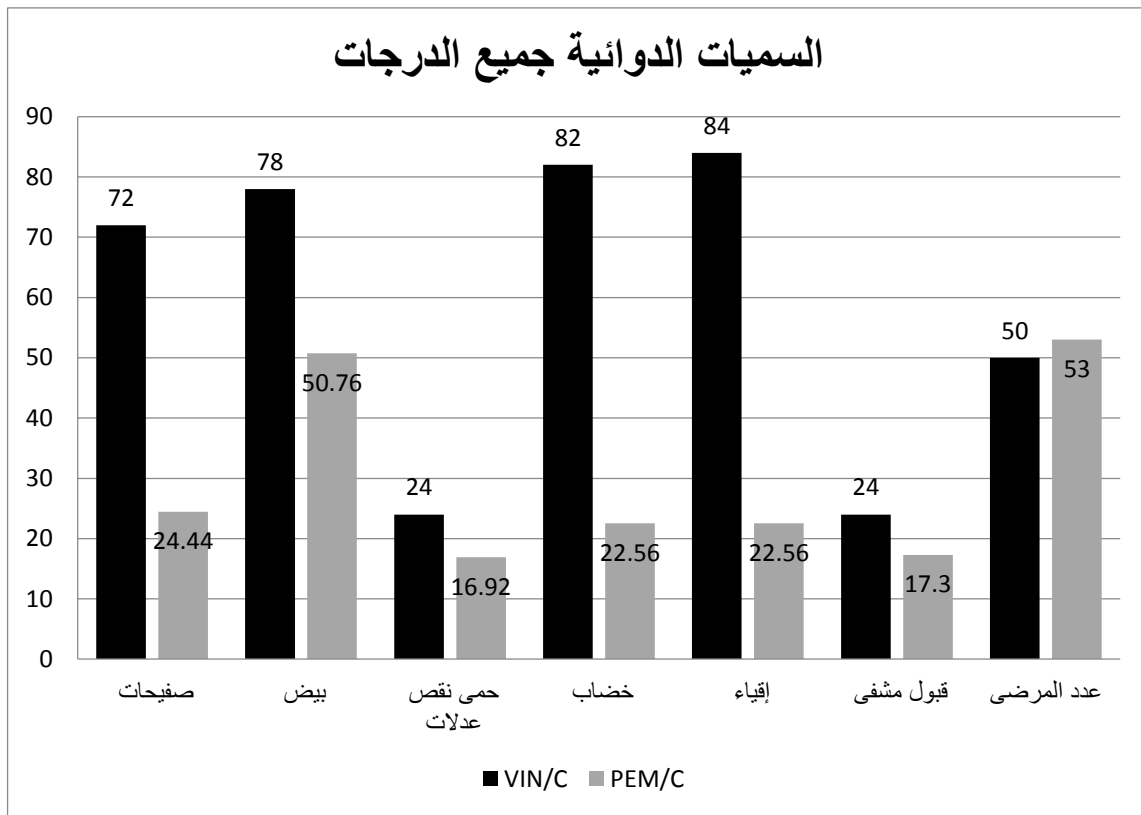


(الأرقام في الشكل مقدره بالنسبة المئوية)

التحمل الدوائي للنظام العلاجي بيمتركسيد / كاربوبلاتين أفضل من فينورلبيين / كاربوبلاتين حيث أن :

- سجلت نقص الصفائح درجة ٣،٤ بنسبة : ٣٠% في المجموعة VIN/C مقابل ٥,٦% في المجموعة PEM/C .
- حدوث فقر الدم درجة ٣،٤ بنسبة : ٢٤% في المجموعة VIN/C مقابل ٧,٥% في المجموعة PEM/C .
- قلة العدلات درجة ٣،٤ بنسبة : ٣٨% في المجموعة VIN/C مقابل ١٣,١٦% في المجموعة PEM/C .
- حدوث الإقياء درجة ٣،٤ بنسبة : ٢٢% في المجموعة VIN/C مقابل ٣,٧% في المجموعة PEM/C .
- القبول المشفوي بسبب غير دموي بنسبة : ٢٤% في المجموعة VIN/C مقابل ١٧,٣% في المجموعة PEM/C .

يظهر المخطط رقم ٥ السميات الدوائية لكل من البروتوكولين (نسبة مئوية)



- يبين الجدول أن البروتوكول كاربوبلاتين /بيمتركسيد يحدث تأثيرات جانبية دموية أقل بشكل كبير غير هام إحصائيا عندما سجلت جميع درجات السمية . و فيما يتعلق بالإعياء كان الفرق مهم إحصائيا ،أما فيما يخص قبول المشفى وحمى نقص العدلات فكانت سميته أقل بفارق بسيط.
- سجلت نتائج التأثيرات الجانبية جميع الدرجات لاستخدام البروتوكولين كالتالي :
 - سجلت نقص الصفائح بنسبة : ٧٢% في المجموعة VIN/C مقابل ٢٤,٤٤% في المجموعة PEM/C .
 - حدوث فقر الدم بنسبة : ٨٢% في المجموعة VIN/C مقابل ٥٠,٧٦% في المجموعة PEM/C .
 - قلة العدلات بنسبة : ٢٤% في المجموعة VIN/C مقابل ١٦,٩٢% في المجموعة PEM/C .
 - حدوث الإعياء بنسبة : ٨٤% في المجموعة VIN/C مقابل ٢٢,٥٦% في المجموعة PEM/C .
 - القبول المشفوي لسبب غير دموي بنسبة : ٢٤% في المجموعة VIN/C مقابل ١٧,٣% في المجموعة PEM/C .

الفصل الخامس

المناقشة وتحليل النتائج

- ❖ شملت الدراسة ١٠٣ مريضا مصابا بسرطان الرئة غير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي. بشكل عام لم نلاحظ وجود فروق هامة من الناحية الإحصائية في توزيع خصائص المرضى بين ذراعي المعالجة (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من ٥%).
- ❖ تراوحت أعمار المرضى في المجموعة VIN/C بين ٥١ و ٨١ سنة، وبين ٤٢ و ٧٦ سنة في المجموعة PEM/C. وبلغت نسبة الذكور ٩٣,٧٥% - ٩٠,٧٥% على التوالي .
- ❖ بلغت نسبة المدخنين في المجموعة VIN/C ب ٧٦% و بمعدل وسطي ٤٦ باكيت\سنة ، بينما بلغت النسبة في المجموعة PEM/C ب ٧٥,٤٧% و بمعدل وسطي ٥٠ باكيت\سنة .
- ❖ جميع المرضى تبين لديهم نقص في الوزن حيث كانت نسبة : نقص الوزن $> ١٠\%$: ٥٤,٧٢% في المجموعة PEM/C - ٦٤% في المجموعة VIN/C نقص وزن $\leq ١٠\%$: ٤٥,٢٨% في المجموعة PEM/C - ٣٦% في المجموعة VIN/C و كان معظم المرضى في المجموعتين بحالة عامة جيدة .
- ❖ بالنسبة للنقائل كان الموضع الأشيع للنقائل هي النقائل العظمية حيث بلغت ٧٠% في المجموعة VIN/C و ٤٧% في المجموعة PEM/C .
- ❖ حقق الفينورلبيين استجابة جزيئية PR أعلى و غير هامة إحصائياً بنتيجة ٠,٤٨% بعد العلاج ب ٣ أشواط بنسبة ٥٨% مقابل ٤٨,٠٥% ل PEM/C ، بينما نسبة الثبات الورمي SD كانت أعلى عند استخدام البيمتركسيد وبلغت ٢٦,٤٣% مقابل ١٦% ل VIN/C، أما نسبة تطور المرض PD فكانت متقاربة في المجموعتين .
- ❖ حقق البيمتركسيد استجابة أعلى غير هامة إحصائياً بنتيجة ٠,٤% عند متابعة العلاج حتى ٦ جرعات عند المرضى الذين لم يتطور لديهم المرض حيث بلغت نسبة الاستجابة الجزيئية (PR) للعلاج ب PEM/C ٣٧,٥% مقابل ٢١,٦٢% للعلاج VIN/C ، كما لوحظ وجود استجابة تامة CR عند مريض وحيد معالج ببرتوكول PEM/C.
- ❖ لكن حوالي نصف المرضى حدث لديهم تطور مرضى خلال فترة العلاج في كلا البرتوكولين.
- ❖ البقيا بدون تطور مرضي كانت أعلى في البرتوكول الفينورلبيين / كاربوبلاتين عند المرضى المراجعين دون قصة نقص وزن هام مقارنة مع البرتوكول البيمتركسيد / الكاربوبلاتين وخاصة خلال العلاج وهذا الفرق يتقارب بعد شهرين من أنتهاء العلاج .

❖ البقيا بدون تطور مرضي أعلى في البروتوكول الكربولاتين /بيمتركسيد عندما يراجع المرض مع نقص وزن هام $< 10\%$ ، مما يسمح بإعتبار نقص الوزن مشعر إستجابة سيء في البروتوكول الكربولاتين /فينورلبيين .

❖ فرق كبير غير هام إحصائيا من ناحية التأثيرات الجانبية لسبب دموي عند استخدام البروتوكول بيمتركسيد / كربولاتين مقابل استخدام البروتوكول فينورلبيين / كربولاتين :حيث كانت نتائج **P value** للتأثيرات الجانبية لسبب دموي عند استخدام البروتوكول PEM/C مقابل استخدام VIN/C كالتالي :

- فقر الدم بقيمة: ٠,١

- نقص الصفائح بقيمة: ٠,٠١٢

- قلة العدلات بقيمة: ٠,٢٨٥

❖ فرق كبير هام إحصائيا بالنسبة لحدوث الإقياء بقيمة ٠,٠٠٣ بأفضلية لاستخدام بروتوكول البيمتركسيد / كربولاتين.

❖ فرق غير كبير بالنسبة لحدوث الحمى و القبول المشفوي لسبب غير دموي لصالح مشاركة البيمتركسيد مع الكربولاتين ، حيث كانت النتائج كالتالي :

- الحمى بقيمة: ٠,٢٨١

- قبول مشفى بسبب ألم أوزلة بقيمة: ٠,٦٠٥

❖ التحمل الدوائي للنظام العلاجي بيمتركسيد / كربولاتين أفضل من فينورلبيين / كربولاتين حيث أن :

- سجلت نقص الصفائح درجة ٣,٤ بنسبة : ٣٠% في المجموعة VIN/C مقابل ٥,٦% في المجموعة PEM/C .

- حدوث فقر الدم درجة ٣,٤ بنسبة : ٢٤% في المجموعة VIN/C مقابل ٧,٥% في المجموعة PEM/C.

- قلة العدلات درجة ٣,٤ بنسبة : ٣٨% في المجموعة VIN/C مقابل ١٣,١٦% في المجموعة PEM/C .

- حدوث الإقياء درجة ٣,٤ بنسبة : ٢٢% في المجموعة VIN/C مقابل ٣,٧% في المجموعة PEM/C.

- القبول المشفوي لسبب غير دموي بنسبة : ٢٤% في المجموعة VIN/C مقابل ١٧,٣% في المجموعة PEM/C .

الفصل السادس

المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع ٤ نتائج دراسات عالمية :

الدراسة الأولى: وهي دراسة فرنسية قام بها Jaafar Bennouna و زملاؤه^(١٠٨) ، نشرت في مجلة Clin lung cancer عام ٢٠١٤ بعنوان :

Oral Vinorelbine Plus Cisplatin as First-Line Chemotherapy in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of an International Randomized Phase II Study (NAVotrial 01)

خلاصة الدراسة : شملت الدراسة السابقة ١٥٣ مريض سرطان رئة غير شائك الخلايا تلقى ١٠٢ مريض علاجاً بالفينورلبيين مع البلاتين و ٥١ مريض علاجاً ب البيمتركسيد مع البلاتين كخط أول ، ثم أظهرت النتائج أن الفينورلبيين و البلاتين لديهما فعالية متوافقة مع تلك التي تحققت باستخدام البيمتركسيد مع البلاتين مع تأثيرات جانبية مقبولة في البروتوكولين و أفضلية لبروتوكول بيمتركسيد/ بلاتين .

و بالمقارنة مع دراستنا تبين :متوسط العمر متقارب في الدراستين ، و نسبة النساء كانت أعلى في دراسة Jaafar ، أما مرحلة المرض فالمرضى في دراستنا stage IV فقط أما في دراسة Jaafar تم دراسة المرضى المتقدمين موضعين و النقائلين .

الجدول رقم ٨ ، المقارنة حسب العمر و الجنس و المرحلة				
دراسة Jaafar		دراستنا		
VIN/C	PEM/C	VIN/C	PEM/C	
60	63	65	64	متوسط العمر
80.8	83.3	94	90.57	الجنس (رجال)
69.2 stage IV 30.8stage IIIB	69.4stage IV 30.6stage IIIB	100stag IV	100stage IV	المرحلة

أما المقارنة بالنسبة للاستجابة للعلاج: فكانت النسبة الأعلى في دراسة Jaafar لاستقرار المرض وذلك مشابه لدراستنا أما بالنسبة للاستجابة الجزيئية فكانت أعلى بنسبة متقاربة وغير هامة إحصائيا للعلاج بالبيمتركسيد في الدراستين .

الجدول رقم ٩ المقارنة حسب الاستجابة				
دراسة Jaafar		دراستنا		
VIN/C	PEM/C	VIN/C	PEM/C	
0	0	0	2.5%	استجابة كلية
24	31.4	21.6%	37.5%	استجابة جزيئية
53.8	58.3	54.63	40%	استقرار المرض
34.6	19.4	24.33	20%	ترقي المرض

أما بالنسبة للسميات الدوائية : تمت المقارنة بالنسبة للسميات من كافة الدرجات كانت النسبة الأعلى لحدوث قلة عدلات لتطبيق الفينورلبن في دراسة Jaafar حيث بلغت 96.1 ، و كانت التأثيرات السمية أسوأ في بروتوكول الفينورلبن/ بلاتين و ذلك مشابه لدراستنا مع اختلاف بنسب السميات و الجدول التالي يبين ذلك :

الجدول رقم ١٠ يبين المقارنة بالنسبة للسميات الدوائية من جميع الدرجات				
دراسة Jaafar		دراستنا		
VIN/C	PEM/C	VIN/C	PEM/C	
96.1%	61.1%	78%	50.76%	قلة العدلات
88.4%	36.1%	82%	22.56%	فقر الدم
69.2%	27.8%	70%	24.44%	نقص الصفائح
11.5%	5.6%	24%	16.92%	الحمى
34.6%	11.1%	84%	22.56%	الغثيان و الإقياء

الدراسة الثانية: دراسة يابانية قام بها Young Hak Kim و زملاؤه^(١٠٩)، نشرت في مجلة Cancer Chemotherapy and Pharmacology عام ٢٠١٢ بعنوان :

Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902

خلاصة الدراسة: وهي دراسة وحيدة الذراع شملت ٥١ مريض من مرضى سرطان الرئة غير شائك الخلايا في المرحلتين (stage IIIB ,IV) تم معالجتهم ب البيكتركسيد و الكاربوبلاتين كخط أول و أظهرت النتيجة أن المشاركة بينهم كانت آمنة و فعالة في سرطان الرئة غير شائك الخلايا و على الرغم من أن حجم العينة كان صغير جدا إلا أن النتائج تشير إلى أن البيمتركسيد هو دواء أساسي في سرطان الرئة غير شائك الخلايا .

الدراسة الثالثة: دراسة أمريكية قام بها Ralph Zinner و زملاؤه^(١١٠) ، نشرت في مجلة Cancer عام ٢٠٠٥ بعنوان :

Phase II Study of Pemetrexed in Combination with Carboplatin in the First-Line Treatment of Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer

خلاصة الدراسة: دراسة وحيدة الذراع شملت ٥٠ مريض من مرضى سرطان الرئة غير شائك الخلايا في المرحلتين (stage IIIB ,IV) تم معالجتهم ب البيمتركسيد و الكاربوبلاتين كخط أول و أظهرت النتيجة أن هذا البروتوكول العلاجي لسرطان الرئة غير شائك الخلايا فعال و محمول بشكل جيد جدا .

و بمقارنة الدراستين السابقتين مع دراستنا للمرضى المعالجين ب البيمتركسيد/الكاربوبلاتينتين : العدد متقارب في الدراسات الثلاث ، كانت نسبة الذكور الأعلى في دراستنا حيث بلغت ٩٠,٥٧% و الأقل في دراسة Ralph بنسبة ٦٢% ، و مرضى دراستنا جميعهم من المرحلة الانتقالية أما في دراسة Young و دراسة Ralph تم دراسة المرضى المتقدمين موضعيين و النقائلين .

الجدول رقم ١١ يبين المقارنة حسب العدد ، العمر ، الجنس و المرحلة			
دراسة Ralph	دراسة Young	دراستنا	
50	51	53	العدد
62	52	64	متوسط العمر
62%	74.5%	90.57%	الجنس (الذكور)
96%	71.7%	100%	المرحلة (VI)

أما المقارنة حسب الاستجابة للعلاج تبين أنه في الدراستين السابقتين لا يوجد استجابة تامة و في دراسة يوجد استجابة تامة لمريض واحد فقط ، و كانت النسبة الأعلى للاستجابة الجزيئية في دراسة Young و بلغت ٥١% تليها نسبة استقرار المرض في دراسة Ralph حيث بلغت ٥٠% و النسبة الأقل لترقي المرض في دراسة Young و بلغت ١١,٧% .

الجدول رقم ١٢ يبين المقارنة حسب الاستجابة على العلاج			
دراسة Ralph	دراسة Young	دراستنا	
0	0	2.5%	استجابة تامة
28%	51%	37.5%	استجابة جزيئية
50%	37.5%	40%	استقرار المرض
22%	11.7%	20%	ترقي المرض

أما المقارنة بالنسبة للسميات الدوائية من الناحية الدموية لكافة الدرجات فكانت : النسبة الأعلى لقلة العدلات في دراستنا حيث بلغت ٥٠,٧٦ % ، و النسبة الأعلى لفقر الدم في دراسة Ralph و بلغت ٤٢ % وهي مخالفة لدراستنا بشكل ملحوظ حيث بلغت لدينا ٢٢,٥٦ % .

الجدول رقم ١٣ يبين المقارنة بالنسبة للسميات الدموية			
دراسة Ralph	دراسة Young	دراستنا	
31%	33%	50.76%	قلة العدلات
42%	30.1%	22.56%	فقر الدم
27%	18%	24.44%	قلة الصفيحات

الدراسة الرابعة: دراسة يونانية قامت بها Dimitra Stefanou و زملاؤها^(١١) ، نشرت في مجلة OncalLett عام ٢٠١٦ بعنوان :

Bevacizumab, pemetrexed and carboplatin in first-line treatment of non-small cell lung cancer patients: Focus on patients with brain metastases

خلاصة الدراسة: دراسة وحيدة الذراع لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعيا و النقائلي ، وبلغ عددهم ٣٩ مريض تلقى كل منهم كخط أول البيفاسيزوماب مع البيمتركسيد و الكاربوبلاتين ، تأتي أهمية الدراسة من استخدام البيفاسيزوماب لدى هؤلاء المرضى و خصوصا مع نقائل دماغية ، و أظهرت النتيجة : أن العلاج ب البيفاسيزوماب بالإضافة للبيمتركسيد و الكاربوبلاتين فعال و محمول جيدا و أدى لزيادة الفترة الخالية من المرض في حالات سرطان الرئة غير صغير الخلايا .

و بالمقارنة مع مرضى دراستنا الذين تلقوا بيمتركسيد و كاربوبلاتين فقط كانت النتيجة :

الاستجابة الكلية (CR) أعلى في دراسة Dimitra بنسبة ٣,٦% مقارنة ب ٢,٥% بدراستنا ، و كانت نسبة المرضى الذين ترقى لديهم بدراستنا ٢٠% أما بدراسة Dimitra كانت أقل حيث بلغت ١٧,٩%

الجدول رقم ١٤ المقارنة حسب العلاج و العدد و العمر و الاستجابة		
العلاج	دراستنا	دراسة Dimitra
بيمتركسيد/كاربوبلاتين	بيفاسيزوماب/بيمتركسيد/كاربوبلاتين	
العدد	53	39
متوسط العمر	64	60
الاستجابة الكلية	2.5%	3.6%
الاستجابة الجزيئية	37.5%	32.1%
استقرار المرض	40%	50%
ترقي المرض	20%	17.9%

الاستنتاج:

أظهرت هذه الدراسة التي أجريت على مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدياًفضلية هامة للبرتوكول العلاجيبيمتركسيد/كاربوبلاتينمقابل البرتوكول فينورلبيين/كاربوبلاتين .

١. لا فرق إحصائي هام بين النظاميين العلاجيين PEM/C و VIN/C من ناحية معدل

الإستجابةحيث بلغت قيمة $P \text{ value} = ٠,٤$.

٢. لا فرق إحصائي هام بين النظاميين العلاجيين من ناحية (PFS) الفترة الحرة الخالية

منالتطور المرضي مع أفضلية للنظام العلاجي VIN/C مقارنة مع PEM/C حيث أن وسيط الزمن اللازم لحدوث النكس كان ٢٤,٥، ٢٢ أسبوع على التوالي و بقيمة $P \text{ value} = ٠,٧٢$.

٣. البقيا بدون تطور مرضي كانت أعلى في البرتوكول VIN/C عند المرضى المراجعين دون

قصة نقص وزن هام مقارنة مع البروتوكول PEM/C وخاصة خلال العلاج وهذا الفرق يتقارب بعد شهرين من انتهاءالعلاج .

٤. البقيا بدون تطور مرضي أعلى في البرتوكول PEM/C عندما يراجع المرض مع نقص

وزن هام $< ١٠\%$ ، مما يسمح بإعتبار نقص الوزن مشعر إستجابة سيء في البروتوكول VIN/C.

٥. لم تدرس البقيا لأسباب متعلقة بانقطاع الاتصال مع جزء كبير من المرضى في الفترات

اللاحقة حتى هاتفياً .

٦. فرق كبير غير هام إحصائيا من ناحية التأثيرات الجانبية لسبب دموي عند استخدام

البروتوكول PEM/C مقابل استخدام البروتوكول VIN/C .

٧. فرق كبير هام إحصائيا بالنسبة لحدوث الإقياء بأفضلية لاستخدام بروتوكول PEM/C.

٨. فرق غير كبير بالنسبة لحدوث الحمى و القبول المشفوي لسبب غير دموي لصالح مشاركة

PEM/C .

٩. حيث كانت نتائج $P \text{ value}$ للتأثيرات الجانبية عند استخدام البروتوكول PEM/C مقابل

استخدام VIN/C كالتالي :

- فقر الدم بقيمة :٠,١
- نقص الصفائح بقيمة: ٠,٠١٢
- قلة العدلات بقيمة: ٠,٢٨٥
- حدوث الإقياء بقيمة: ٠,٠٠٣
- الحمى بقيمة: ٠,٢٨١
- قبول مشفى بسبب ألم أوزلة بقيمة: ٠,٦٠٥

صعوبات البحث:

١. صعوبة اجراء الاختبارات الجزيئية (ALK \ ROS1 \ BRAF \ PD-L1) و عدم توفرها في مشفى البيروني خلال فترة الدراسة .
٢. انقطاع أحد الأدوية المطبقة عند المرضى وعدم توفرها في مراكز العلاج الأخرى .
٣. عدم قدرة المرضى على تأمين الدواء بعد انقطاعه من المشفى بسبب ارتفاع التكاليف .
٤. عدم القدرة على ضم المرضى الذين تلقوا علاج شعاعي متزامن مع العلاج الكيماوي في دراستنا خوفا من تغيير نتائج العلاج الكيماوي .
٥. تم إجراء الدراسة في مركز وحيد و نأمل أن تكون الدراسات اللاحقة متعددة المراكز .

التوصيات:

١. تقييم المرضى البدئي الجيد(حالة عامة- نقص وزن) لاختيار البوتوكول العلاجي المناسب بناءً على السميات الدوائية المتوقعة .
٢. استخدام البروتوكول الكاربوبلاتين /البيمتركسيد في علاج مرضى أورام الرئة غير صغير الخلايا الانتقاليين النمط الغدي كخط أول عند جميع المرضى المراجعين لمشفى البيروني .
٣. أهمية استخدام البروتوكول الكاربوبلاتين /البيمتركسيد في علاج مرضى أورام الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي من النمط الغدي كخط أول عند المرضى ذوي الحالة العامة السيئة أو نقص وزن هام مع الأخذ بعين الاعتبار نتائجه المتقاربة من حيث الاستجابة ومدتها وتأثيرات جانبية أقل .
٤. مراعاة استخدام البروتوكول الكاربوبلاتين /الفينورلين فقط عند المرضى ذوي الحالة العامة الجيدة ودون نقص وزن هام حيث أن نتائجه أفضل بقليل مع الأخذ بعين الاعتبار السميات الأعلى.
٥. إمكانية استخدام دواء البيفاسيزوماب عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا الانتقالي وخاصة في حال النقائل الدماغية.
٦. العمل على متابعة إجراء الدراسة لادخال عدد أكبر من المرضى للوصول إلى نتائج هامة إحصائياً و اعتمادها دليل هام في تدبير مرضانا المراجعين .

Abstract

Aim:

To study the effectiveness and the blood toxicity between oral vinorelbine plus carboplatine and pemetrexed plus carboplatine in metastatic adenocarcinoma non-small cell lung cancer .

Importance:

Lung cancer is the leading cause of cancer related mortality worldwide . The majority of patients exhibit metastatic disease at the time of diagnosis.

Research in the field of more effective management of lung cancer is clearly worthwhile .

Our study is the first study that explores the combination of (oral vinorelbine or pemetrexed) plus carboplatine specifically in ADK-NSCLC by assessing the feasibility of this doublet in an investigation approach .

Patients and methods:

Stage IV untreated/relapsed patient with ADK-NSCLC received a 6-week cycle of pemetrexed 500 mg/m² and carboplatine AUC=6 on day 1 (arm A),

or oral vinorelbine 60mg/m² on day 1 and 8 , and carboplatine AUC=6 on day 1 (arm B).

Results:

✓ Overall, 103 patients (arm A/ armB : 53/50) .

- ✓ Response rate (RR) for armA was 37.5% and for arm B 21.6% .
- ✓ Progression disease (PD)) for armA was 20% and for arm B 22.2% .
- ✓ Progression Free Survival (PFS) in week 24 for arm A was 50% and for arm B 39% .
- ✓ Main grade 1/2 hematologic toxicities were neutropenia for arm A 37.6%, and main grade 1/2 hematologic toxicities were anemia for arm B 58% .
- ✓ The most common side effect of arm B was vomiting : grade1/2 was 65% and grade3/4 was 22%.

Conclusion:

The combination of pemetrexed and carboplatine was effective and safe in our patients with ADK-NSCLC .

We did not observe efficacy between PEM/C and VIN/C , but PEM/C is better and more safe due to its fewer side effects .

Key words:

Non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, metastatic , chemotherapy, pemetrexed, vinorelbine, platinum.

المراجع (References)

1. GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020. Lung Cancer [database on the Internet]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 2021 [cited January 8, 2022].
http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015;65:5-29. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2015
4. [Seer.cancer.gov](http://seer.cancer.gov)
5. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA, Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. J Clin Oncol 2014;32:973-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567433>.
6. Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of Non-small-cell lung cancer: recent developments. Lancet 2013;382:709-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972814>.
7. Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. Expert Rev Anticancer Ther 2013;13:745-758. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773106>.
8. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:292-295. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393190>.
9. S.Suleiman, M.Bachour, 2008 Epidemiology of Lung Cancer Statistics Study (2005-2008), Al-Bairouni University Hospital, 05/2009.
10. M.Bachour; 2009 Epidemiology of Lung Cancer Statistics Study, Al-Bairouni University Hospital, 05/2010.

11. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21S.
12. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328:1519.
13. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6:244.
14. Malapelle U, Vatrano S, Russo S, et al. EGFR mutant allelic-specific imbalance assessment in routine samples of non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol*. 2015; 68: 739-741.
- 15.. Devarakonda S, Rotolo F, Tsao MS, et al. Tumor Mutation Burden as a Biomarker in Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018; [Epub ahead of print].
16. Franco R, Rocco G, Marino FZ, et al. Anaplastic lymphoma kinase: a glimmer of hope in lung cancer treatment? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013; 13: 407–20.
17. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142: 321-346.
18. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502: 333-339.
19. Fiala O, Pesek M, Finek J, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification in Patients with Advanced-stage NSCLC. *Anticancer Res*. 2016; 36: 455-60>

20. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2046-51.
21. Dias M, Linhas R, Campainha S, et al. Lung cancer in never-smokers – what are the differences? *Acta Oncologica*. 2017; 7: 931–935
22. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC, Lyon, France 2004.
23. [Seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf) (Accessed on February 25, 2015).
24. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Lung Cancer. Updated 02/06/15.
25. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107.
26. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest* 1997; 111:877.
27. National Institute of Health. Medline Plus. Lung Cancer. Updated 08/31/14. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007270>.
28. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology* 1993; 43:1678.
29. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:22.
30. Winston W Tan, MD, FACP; Chief Editor: Jules E Harris, MD. et al. Non-Small Cell Lung Cancer Clinical Presentation. Medscape Updated: Mar 13, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/279960-clinical#a0256>.

31. Winston W Tan, MD, FACP; Chief Editor: Jules E Harris, MD. et al. Non-Small Cell Lung Cancer workup. Medscape Updated: Dec 22, 2014.
32. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. Nov 2 2011;306(17):1865-73.
33. Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. Dec 9 2013.
34. Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12:97.
35. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, Morgan AM, Aldrich MC, Massion PP, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. *JAMA*. Sep 24 2014;312(12):1227-36
36. Erkiliç S, Ozsaraç C, Küllü S. Sputum cytology for the diagnosis of lung cancer. Comparison of smear and modified cell block methods. *Acta Cytol*. Nov-Dec 2003;47(6):1023-7
37. Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):263–268
38. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined

- approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy*. 2005;37(9):833–839.
39. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 suppl):131S–148S.
40. Kim K, Rice TW, Murthy SC, et al. Combined bronchoscopy, mediastinoscopy, and thoracotomy for lung cancer: who benefits? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(3):850–856.
41. Chustecka Z. Test all adenocarcinomas, new lung cancer guidelines say. *Medscape Medical News* [serial online]. April 5, 2013; Accessed April 16, 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/781998>.
42. American Joint Committee on Cancer. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. Chicago, Ill: Springer; 2010:Chapter 25.
43. Porcel JM, Light RW. Thoracentesis. PIER, American College of Physicians, 2004. Accessed online October 28, 2014, at: <http://pier.acponline.org>.
44. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 suppl):161S–177S.
45. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
46. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for Resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e166S-190S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649437>.

47. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e341S–e368S.
48. Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32:1277–1280.
49. Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005;23:190–196.
50. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92–98.
51. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:847–857.
52. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589–1597.
53. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184–2191.
54. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:470–484.

- 55.Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2001;92:2639–2647.
- 56.D’Addario G, Pintilie M, Leighl NB, et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a metaanalysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005;23:2926–2936.
- 57.Zukin M, Barrios CH, Rodrigues Pereira J, et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non–small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31:2849–2853.
58. Cardarella S, Ortiz TM, Joshi VA, et al. The introduction of systematic genomic testing for patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1767-1774.
59. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol* 2015;10:768-777.
60. Sun JM, Lira M, Pandya K, et al. Clinical characteristics associated with ALK rearrangements in never-smokers with pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2014;83:259-264
- 61.Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7- H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002;8(8):793-800
- 62.eck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-1833.

63. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-2092.
64. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-1508.
65. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-2051.
66. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-2301
67. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3488-3515.
68. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-2062.
- 69.. Santabarbara G, Maione P, Rossi A, et al. Pharmacotherapeutic options for treating adverse effects of cisplatin chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2015; Dec 17:1-10. [Epub ahead of print].
70. Schrump DS, Carter D, Kelsey CR, et al. Non-small cell lung cancer. DeVita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. (2011). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. (9th Edition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 75: pp. 799-847.

71. Eaby-Sandy B. Lung cancer. Yarbrow, CH, Wujcki D, & Holmes Gobel B. (eds.). (2011). *Cancer Nursing: Principles and Practice*. (7th Edition). Sudbury, MA: Jones and Bartlett. 59: pp. 1424-57
72. Groome, PA, Bolejack, V, Crowley, JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694. Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.
73. Brundage, M., MacKillop, W.. Lung cancer. Gospodarowicz, M. K., O'Sullivan, B., Sobin, L. H., et al. (Eds.). (2006). *Prognostic Factors in Cancer*. (3rd Edition). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.. 19:159 – 163.
74. Shure D (1991). Radiographically occult endobronchial obstruction in bronchogenic carcinoma. *Am J Med* 91: 19-22
75. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y (2001). The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 18: 1059-1068.
76. Dulmet-Brender E, Jaubert F, Huchon G (1986). Exophytic endobronchial epidermoid carcinoma. *Cancer* 57: 1358-1364.
77. Fukino S, Hayashi E, Fukata T, Okada M, Okada K, Makihara K, Morio S (1998). Primary clear cell carcinoma of the lung: report of an operative case. *Kyobu Geka* 51: 513-516.
78. Katzenstein AL, Prioleau PG, Askin FB (1980). The histologic spectrum and significance of clear-cell change in lung carcinoma. *Cancer* 45: 943-947.
79. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E (1999). WHO Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3rd ed. Springer-Verlag: Berlin

- 80.Hammar S (1987). The use of electronmicroscopy and immunohistochemistry inthe diagnosis and understanding of lungneoplasms. Clin Lab Med 7: 1-30.
- 81.Churg A, Johnston WH, Stulbarg M(1980). Small cell squamous and mixedsmall cell squamous—small cell anaplasticcarcinomas of the lung. Am J Surg Pathol4: 255-263.
- 82.Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K,Yoshida J, Nishimura M, Nagai K,Nishiwaki Y, Ochiai A (2003).Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of thelung. Am J Surg Pathol27: 978-984.
- 83.Chhieng DC, Cangiarella JF, ZakowskiMF, Goswami S, Cohen JM, Yee HT (2001).Use of thyroid transcription factor 1, PE-10,andcytokeratins 7 and 20 in discriminatingbetween primary lung carcinomas andmetastatic lesions in fine-needle aspirationbiopsy specimens.Cancer 93: 330-336
- 84.. Brundage M, MacKillop W. Lung cancer. Gospodarowicz MK, O'Sullivan B, Tobin, LH, et al. (Eds.). *Prognostic Factors in Cancer*. 3rd ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2006: 19:159-163.
- 85.Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. J Clin Oncol 2005;23:5900-5909
86. Camidge RD, Ou S-HI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. J Clin Oncol2014;32(Suppl 5): Abstract 8001.
- 87.Chu PG, Weiss LM (2002). Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 509 cases. Mod Pathol 15: 6-10.

88. Scarpatetti M, Tsybrovskyy O, Popper HH (2002). Cytokeratin typing as an aid in the differential diagnosis of primary versus metastatic lung carcinomas, and comparison with normal lung. *Virchows Arch* 440:70-76.
89. Berger MS, Gullick WJ, Greenfield C, Evans S, Addis BJ, Waterfield MD (1987). Epidermal growth factor receptors in lung tumours. *J Pathol* 152: 297-307.
90. Hirsch FR, Franklin WA, Vee R, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr (2002). HER2/neu expression in malignant lung tumors. *Semin Oncol* 29: 51-58.
91. Brambilla E, Moro D, Gazzeri S, Brambilla C (1999). Alterations of expression of Rb, p16(INK4A) and cyclin D1 in non-small cell lung carcinoma and their clinical significance. *J Pathol* 188: 351-360.
92. Boffetta P, Trichopoulos D (2002). Cancer of the lung, larynx, and pleura. In: *Textbook of Cancer Epidemiology*, Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, eds., Oxford University Press: Oxford, pp. 248-280
93. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al: Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543-3551, 2008
94. N Helbekkmo¹, S H Sundstrøm et al: Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC *British Journal of Cancer* (2007) 97, 283–289
95. Tucker WD, Weber C, Burns B. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 26, 2021. Anatomy, Thorax, Heart Pulmonary Arteries
96. Bains KNS, Kashyap S, Lappin SL. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 26, 2021. Anatomy, Thorax, Diaphragm.

97. Donley ER, Holme MR, Loyd JW. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 8, 2021. Anatomy, Thorax, Wall Movements.
98. Mahabadi N, Goizueta AA, Bordoni B. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 26, 2021. Anatomy, Thorax, Lung Pleura And Mediastinum.
99. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rded: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e1S-29S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439>.
100. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J 1976;2:1525-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009386>.
101. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens Part E: tobacco, arecanut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Lancet Oncol 2009;10:1033-1034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>.
102. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. Int J Epidemiol 2007;36:1048-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690135>.
103. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26:392.
104. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. Cancer 2007; 110:2576.

105. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005; 6:773
106. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibro singalveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277
107. Tarrazo-Antelo AM, Ruano-Ravina A, AbalArca J, Barros-Dios JM. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: *Nutr Cancer*. 2014;66(6):1030-7
108. Bennouna J, Havel L, Krzakowski M, Kollmeier J, Gervais R, Dansin E, Serke M, Favaretto A, Szczesna A, Cobo M, Ciuffreda L, Jassem J, Nicolini M, Ramlau R, Amoroso D, Melotti B, Almodovar T, Riggi M, Caux NR, Vaissière N, Tan EH. Oral vinorelbine plus cisplatin as first-line chemotherapy in nonsquamous non-small-cell lung cancer: final results of an International randomized phase II study (NAVotrial 01). *Clin Lung Cancer*. 2014 Jul;15(4):258-65. Doi: 10.1016/j.clcc.2014.04.007. Epub 2014 May 15. PMID: 24954228.
109. Kim YH, Hirabayashi M, Togashi Y, Hirano K, Tomii K, Masago K, Kaneda T, Yoshimatsu H, Otsuka K, Mio T, Tomioka H, Suzuki Y, Mishima M. Phase II study of carboplatin and pemetrexed in advanced non-squamous, non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0902. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Aug;70(2):271-6. Doi: 10.1007/s00280-012-1910-2. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22752216.
110. Zinner RG, Fossella FV, Gladish GW, Glisson BS, Blumenschein GR Jr, Papadimitrakopoulou VA, Pisters KM, Kim ES, Oh YW, Peeples BO, Ye Z, Curiel RE, Obasaju CK, Hong WK, Herbst RS. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in the first-line treatment of advanced

nonsmall cell lung cancer. Cancer. 2005 Dec 1;104(11):2449-56. Doi: 10.1002/cncr.21480. PMID: 16258975.

111. Stefanou D, Stamatopoulou S, Sakellaropoulou A, Akakios G, Gkiaouraki M, Gkeka D, Prevezanou M, Ardavanis A. Bevacizumab, pemetrexed and carboplatin in first-line treatment of non-small cell lung cancer patients: Focus on patients with brain metastases. Oncol Lett. 2016 Dec;12(6):4635-4642. Doi: 10.3892/ol.2016.5268. Epub 2016 Oct 17. PMID: 28101218; PMCID: PMC522830.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Oncology



***A comparative study of first chemotherapy
protocols at Al-Bairuni University Hospital as
the first line of metastatic Non Small Cell Lung
Cancer***

Thesis for Master Degree in Oncology

Submitted by:

Dr. Marah Almatar

Supervisor:

Prof. Dr. Nisreen Khazim

Professor in Department of Oncology Faculty of Medicine-Damascus University

2024